

Amsterdam
1947

DE BETEKENIS VAN DE LYMPHKLIER-PUNCTIE
VOOR DE DIAGNOSTIEK VAN
PERIFERE LYMPHKLIERZWELLINGEN

DOOR

L. B. J. STUYT

LANE MEDICAL LIBRARY

LANE MEDICAL LIBRARY

1947

SCHELTEMA & HOLKEMA'S BOEKHANDEL
EN UITGEVERS MAATSCHAPPIJ N.V. AMSTERDAM



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DE BETEKENIS VAN DE LYMPHKLIER-
PUNCTIE VOOR DE DIAGNOSTIEK VAN
PERIFERE LYMPHKLIERZWELLINGEN

DE BETEKENIS VAN DE LYMPHKLIER-PUNCTIE VOOR DE DIAGNOSTIEK VAN PERIFERE LYMPHKLIERZWELLINGEN

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG
VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS, DR. P. N. U.
HARTING, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT
DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, IN HET
OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA
DER UNIVERSITEIT OP DINSDAG 1 JULI 1947,
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

LODEWIJK BENEDICTUS JOANNES STUYT

GEBOREN TE AMSTERDAM

1947

SCHELTEMA & HOLKEMA'S BOEKHANDEL
EN UITGEVERSMAATSCHAPPIJ N.V. AMSTERDAM

*Aan de nagedachtenis van mijn Vader
Aan mijn Moeder*

Dit proefschrift werd bewerkt in het Pathologisch Laboratorium van het Ziekenhuis van den H. Johannes de Deo te 's-Gravenhage (Hoofd: Dr. H. J. G. WYERS), en in de Universiteitscliniek voor Inwendige Ziekten te Amsterdam (Hoofd: Prof. Dr. J. G. G. BORST)

PROMOTOR: Prof. Dr. J. G. G. BORST

INHOUD

INLEIDING	1
HOOFDSTUK I. — <i>Overzicht van de Literatuur over de Diagnostische Lymphklierpunctie.</i>	4
HOOFDSTUK II. — <i>De Anatomie en Physiologie van de normale Lymphklieren.</i>	9
Lymphoid en lymphatisch weefsel	9
De normale lymphklier	10
Macroscopische Anatomie	10
Microscopische Anatomie.	10
Regionale Lymphkliergroepen	13
Physiologie van de Lymphklieren	15
HOOFDSTUK III. — <i>De pathologische Anatomie van de Lymphklieren</i>	18
Inleiding.	18
Hyperplasien.	20
Acute en chronische ontstekingen	21
Metastatische tumoren.	25
Ziekte van HODGKIN	27
Mycosis fungoides.	28
Lymphoblastoma folliculare	28
Reticulosen.	28
Retotheelsarcomen	29
Lymphosarcomen	31
Leucaemien	31
HOOFDSTUK IV. — <i>De klinische Diagnostiek van Perifere Lymphklierzwellingen</i>	33
Inleiding.	33
Clinische indeeling van de perifere lymphklierzwellingen. . . .	34
De anamnese en het onderzoek	35
De lymphklierzwellingen bij pathologische toestanden	36
Differentiaal-Diagnostiek	50

HOOFDSTUK V. — <i>De Techniek der Lymphklierpunctie</i>	52
Methodiek	52
Literatuur	52
Eigen Methode	53
Het benoodigde materiaal	55
De voorbereiding	55
De punctie	56
De moeilijkheden	57
De complicaties	58
De kleuring der praeparaten	58
De Beoordeeling van het punctaat	60
Het normale lymphklierpunctaat	60
HOOFDSTUK VI. — <i>De Lymphklierpunctie bij pathologische toestanden</i>	64
Beschrijving van de cellen, die hierbij kunnen worden gevonden	64
Het celbeeld bij pathologische toestanden	69
Eigen ervaringen	81
HOOFDSTUK VII. — <i>De diagnostische Waarde van de Lymphklierpunctie</i>	93
SAMENVATTING EN CONCLUSIES	97
LITERATUUR	106
PLATEN	111

INLEIDING

De belangstelling voor de aandoeningen der lymphatische organen is in de laatste decennia allerwegen toegenomen. Niet alleen van morphologisch standpunt bezien, doch ook wat betreft de physiologie, en in de allerlaatste tijd ook de therapie, zijn onze inzichten aanmerkelijk verdiept. Men behoeft hier slechts te wijzen op de uitgebreide morphologische onderzoekingen, verricht op het gebied der reticulosen en primaire tumoren van het lymphatische weefsel, hun verband met leucaemiën en andere systeemziekten, op de physiologische studiën betreffende lympestroom en filterwerking der lymphklieren, over de beteekenis der reactiecentra, over de rol der lymphocyten bij de vorming van antistoffen in het lichaam, over de oorsprong der globulinen in het lymphoïde weefsel, en niet in het minst op de beïnvloeding van maligne processen in de lymphklieren door radioactieve stoffen, urethaan en mosterdgas, om in te zien dat op dit gebied belangrijke vorderingen zijn gemaakt, of in de nabije toekomst liggen.

Met deze uitbreiding van onze kennis heeft de klinische diagnostiek geen gelijken tred gehouden. Het stellen van een juiste diagnose bij aandoeningen, die gepaard gaan met zwellingen van de perifere lymphklieren, hetzij op een plaats gelocaliseerd, hetzij in het lichaam verspreid, behoort nog steeds tot de moeilijke opgaven der interne kliniek. Het moge waar zijn, dat ons hierbij vele hulpmiddelen ten dienste staan, dat een goed verricht lichamelijk onderzoek, een scherp opgenomen anamnese, en een uitgebreid haematologisch onderzoek ons in vele gevallen den juisten weg wijzen, terwijl ook het Röntgenonderzoek waardevolle aanwijzingen kan geven, zeker is, dat het in een groot deel der gevallen zonder de hulp van den chirurg en den patholoog-anatoom niet mogelijk is zich een juist oordeel te vormen over de aard der aandoening. Tegen deze chirurgische ingreep kunnen verschillende bezwaren worden ingebracht of tegenaanwijzingen bestaan. Van de zijde van den patiënt kunnen psychologische moeilijkheden de proefexcisie onmogelijk maken. Het gelukt niet steeds een patient ervan te overtuigen, dat een heilkundige ingreep alleen om diagnostische redenen noodzakelijk is. Nog meer is dit het geval indien een eerste proefexcisie geen resultaat heeft opgeleverd of de uitslag onzeker is, en de ingreep herhaald moet worden. Ook kan de slechte alge-

meene toestand van den patient ieder operatief ingrijpen verhinderen. De localisatie der gezwollen lymphklieren in de nabijheid van groote bloedvaten of zenuwstammen, of hun vergroeiing met de omgevende weefsels, kunnen de ingreep voor den chirurg te riskant maken. Wanneer multiple lymphklierzwellingen bestaan zouden reeds aanstonds meerdere proefexcisies moeten worden verricht, indien daarbij het pathologische proces niet overal een even duidelijk karakter draagt. De proefexcisie leent zich er evenmin toe, de therapeutische beïnvloeding van de ziekte te vervolgen. Tenslotte zal de clinicus bij slechts geringe zwellingen der lymphklieren er niet gauw toe overgaan een chirurgische ingreep aan te raden, indien er verder geen aanwijzingen bestaan die wijzen in de richting van een maligne proces. Dat hierdoor een vroegtijdige diagnose van een maligne lymphklierandoening niet licht gesteld zal worden, is begrijpelijk. Dit moet des te meer betreurd worden, omdat het gunstigste moment voor het instellen van de therapie hierdoor kan voorbijgaan. Anderzijds wordt ook niet zelden een bestralingstherapie begonnen, zonder dat de diagnose met zekerheid vast staat. Zodoende kan het beeld vertroebeld worden, en later tot steeds grootere diagnostische moeilijkheden aanleiding geven.

Het is begrijpelijk, dat de aspiratie-biopsie, die beoogt met puncties van organen en tumoren weefselmateriaal te verkrijgen voor histologisch onderzoek, en zodoende een aanmerkelijke vereenvoudiging beteekent van de proefexcisie, steeds meer belangstelling trekt en ook bij gezwollen lymphklieren toepassing heeft gevonden. In het literatuuroverzicht zal blijken, dat het histologisch onderzoek van op deze wijze met dikke naalden verkregen weefselmateriaal, niet steeds voldoende is om tot een diagnose te komen, en dat deze ingreep niet eenvoudig en gevaarloos genoeg is om bij lymphklieren algemeen toegepast te kunnen worden.

Scherp gescheiden van de aspiratie-biopsie moet echter worden het onderzoek, dat gericht is op de cytologie van punctaten, waarbij beoogd wordt slechts cellenmateriaal te verkrijgen geschikt voor uitstrijkpreparaten. De resultaten blijken bij deze methode gunstiger te zijn, en de ingreep en de bewerking van het verkregen materiaal veel eenvoudiger. Het cytologisch onderzoek van de haemopoietische organen heeft vooral na de invoering der sternum-punctie door ARINKIN in 1929 algemeene belangstelling getrokken. Talloos zijn de publicaties die hierover het licht hebben gezien. De diagnostische lymphklierpunctie heeft echter nog geen algemeene toepassing kunnen vinden, ondanks het feit, dat ook hierover belangrijke mededeelingen en overzichten zijn verschenen, vooral in de latijnsche landen. Als oorzaken hiervoor zouden kunnen worden aangevoerd de moeilijkheden bij de punctie en de interpretatie van de verkregen beelden. Deze moeilijkheden gelden echter evenzeer voor de sternum-

punctie, die toch geleidelijk geworden is tot een in de kliniek bruikbare, en in vele gevallen onmisbare methodiek.

In het volgende is getracht aan de hand van een uitvoerig onderzoek, begonnen in 1943, bij ruim 300 patienten met aandoeningen van de perifere lymphklieren, de waarde van de diagnostische lymphklierpunctie voor de kliniek na te gaan. Door de techniek eenvoudiger te maken dan in de literatuur beschreven werd, gelukte het een methode in te voeren, die zeer gemakkelijk te gebruiken is, en slechts uiterst zelden bezwaren van den patient oproept.

Alvorens de techniek en de interpretatie van het verkregen punctaat te bespreken, en de moeilijkheden die hierbij kunnen optreden, zal een overzicht worden gegeven van de anatomie, physiologie en pathologische anatomie van de lymphklieren, waarna uitvoeriger zal worden ingegaan op de klinische diagnostiek en differentiaaldiagnostiek van de perifere lymphklierenzwellingen.

Tenslotte zal met de verkregen gegevens de begrenzing der methode worden vastgesteld, en getracht worden de waarde ervan bij het stellen van de diagnose te bepalen. Er werd daarbij gestreefd naar vergelijking van de bij puncties verkregen beelden met die van het daarna verrichte histologische onderzoek, indien althans proefexcisie mogelijk was. Niet geringe hulp werd daarbij verkregen van de patholoog-anatomen Dr. H. J. G. Wyers te 's-Gravenhage, en Dr. J. van Dam te Amsterdam.

Het is hier de plaats te wijzen op de geheel eigen methodiek van een morphologisch onderzoek. Het is duidelijk dat de persoonlijke interpretatie en de ervaring van dengene die het onderzoek verricht, hierbij een belangrijke rol spelen, en dat de objectiviteit, hierbij vaak moeilijk voldoende te benaderen zal zijn. Het belangrijkste hulpmiddel bij het objectief reproduceeren der bevindingen is wel het weergeven der gevonden beelden door middel van fotografisch materiaal en teekeningen. Dat ook deze ruime gelegenheid geven tot subjectieve interpretatie is niet te ontkennen. Doch dit is nooit geheel te vermijden. Er werd bij het illustratiemateriaal naar gestreefd, een zoo typeerend mogelijk beeld te verkrijgen van de gevonden afwijkingen. Tevens werd getracht met een gekleurde, plaat de elementen in de cytologie der lymphklierpunctaten vast te leggen die van essentieel belang moeten worden geacht bij het gebruiken van deze methode als diagnostisch hulpmiddel.

Behalve in de Universiteitskliniek voor inwendige ziekten te Amsterdam (Hoofd: Prof Dr. J. G. G. BORST), werd een belangrijk deel der patienten onderzocht in het Pathologisch Laboratorium (Hoofd: Dr. H. J. G. WYERS) en de Interne afdeling (Hoofd: Dr. J. L. A. PEUTZ) van het Ziekenhuis van den H. Joannes de Deo te 's-Gravenhage.

HOOFDSTUK I

OVERZICHT VAN DE LITERATUUR OVER DE DIAGNOSTISCHE LYMPHKLIERPUNCTIE

Over de diagnostiek van lymphklierzwellingen is reeds zooveel geschreven, dat het niet mogelijk is binnen het bestek van dit werk een volledig overzicht hiervan te geven.

Waar het onderzoek hier echter vooral betreft de waarde van de lymphklierpunctie als hulpmiddel bij de diagnostiek, werd het literatuuroverzicht tot dit laatste beperkt. In volgende hoofdstukken, waarin de techniek en de verkregen resultaten nader worden besproken, zal gelegenheid zijn op sommige publicaties betreffende deze onderwerpen dieper in te gaan.

Het punteeren van lymphklieren met het doel materiaal te verkrijgen voor het stellen van een diagnose, is geen nieuwe methode. Aanvankelijk werd deze ingreep echter alleen gebruikt in die gevallen, waarbij een bacteriologisch onderzoek moest worden ingesteld, en ook thans nog is deze indicatie de voornaamste in het meerendeel van de gevallen waarbij tot een punctie van een gezwollen lymphklier wordt overgegaan. Zoo gebruiken GRIEG en GRAY in 1904 de lymphklierpunctie bij hun onderzoek naar de verwekker der slaapziekte. Sindsdien vindt de lymphklierpunctie in tropische landen geregeld toepassing, o.a. bij trypanosomiasis, bubonenpest en filariasis. Door E. HOFFMANN werd reeds in 1905 aangeraden bij luetische infecties, waarbij het niet gelukt in het primair-affect de *Treponema pallidum* aan te toonen, de regionale lymphklieren te punteeren, waarbij het dan meestal mogelijk blijkt in het donkerveldpreparaat van het punctaat de verwekker der ziekte te vinden. Geen dezer onderzoekers heeft echter voldoende aandacht besteed aan het celbeeld van het verkregen materiaal.

Volgens C. E. FORKNER zou G. R. WARD in 1914 in zijn boekje „*Bedside Haematology*” de eerste zijn geweest, die erop gewezen heeft, dat de lymphklierpunctie bij het klinisch onderzoek van belang kan zijn omdat uit het celbeeld waardevolle gegevens kunnen worden verkregen. Zijn gegevens waren echter zeer schaarsch, en navolging heeft dit initiatief niet gevonden. H. HIRSCHFELD heeft er in 1919 op gewezen, dat afstrijk-

sels van lymphklieren beelden kunnen geven waarbij het mogelijk is de diagnose ziekte van HODGKIN te stellen. Dit zou de aandacht weer op de mogelijkheid van de cytologische diagnostiek hebben gevestigd, maar de door hem gegeven afbeeldingen kunnen thans niet meer de overtuiging geven, dat zijn gevolgtrekkingen op juiste waarnemingen waren gebaseerd. In een kort, doch reeds zeer volledig, overzicht beschreef C. G. GUTHRIE in 1921 zijn ervaringen verkregen met lymphklierpuncties. De door hem verkregen resultaten bij een klein patienten-materiaal, waarvan het aantal echter niet wordt genoemd, zijn uitstekend gerangschikt. Door vergelijking met histologische beelden komt hij tot de mogelijkheid van een diagnose door puncties bij de ziekte van HODGKIN en maligne tumoren, waarvan hij de aard echter niet weet te differentieëren. De voor- en na-deelen der methode zijn door hem critisch weergegeven, en het is daarom niet goed te begrijpen, waarom de lymphklierpunctie geen verdere toepassing heeft gevonden. Eerst in 1927 wordt opnieuw hierop de aandacht gevestigd door C. E. FORKNER, die uitgaat van de door GUTHRIE beschreven gegevens. De punctietechniek, door GUTHRIE zoo eenvoudig mogelijk gehouden, wordt door FORKNER echter zoo gecompliceerd beschreven, dat de ingreep als routinemethode zeker niet in aanmerking kon komen. Ook de door hem hierbij ingevoerde vitale kleuringen, waarvoor zeer speciale voorbereidingen vereischt worden, konden er niet toe bijdragen de methode in de kliniek te doen invoeren. Nieuwe gezichtspunten heeft het onderzoek van FORKNER zeker niet geopend.

De invoering van de sternumpunctie door ARINKIN in 1929 deed de belangstelling voor het cytologisch onderzoek snel toenemen, en het is eigenlijk eerst daarna dat ook aan de cytologie van lymphklier- en milt-punctaten allerwegen meer aandacht werd besteed. De punctietechniek werd inmiddels ook op grooten schaal gebruikt bij de diagnostiek van tumoren. (MARTIN en ELLIS; STEWART). In 1933 gaf STEWART een overzicht van zijn resultaten met de aspiratiebiopsie bij niet minder dan 2500 tumoren. Hij komt daarin tot de conclusie, dat de aard der tumor aan een punctaat niet kan worden beoordeeld, maar dat wel een maligne tumor in het door punctie verkregen materiaal kan worden herkend. Met zijn techniek waarbij gebruik wordt gemaakt van dikke naalden, en gekleurd wordt met in de histologie gebruikelijke methoden, gelukte het niet bij lymphklieren andere diagnosen te stellen, dan die van metastatische tumoren. Primaire lymphklier-aandoeningen zouden, volgens zijn meening, niet door puncties kunnen worden aangetoond. Cytologische methoden werden echter door hem niet toegepast.

De eerste uitgebreide monografie over de diagnostische lymphklier-punctie verscheen in 1934 van de hand van A. PAVLOVSKY te Buenos-Aires. In hoofdzaak een clinische beschouwing, wordt hierin toch een

goed systematisch overzicht gegeven van de cytologische beelden, die bij de voornaamste lymphklierandoeningen worden gezien, terwijl aan het illustratiemateriaal grooten zorg werd besteed. Een duidelijk inzicht in de waarde dezer methode voor de praktijk wordt hierin echter niet verkregen. Toch heeft dit werk er ongetwijfeld toe bijgedragen, dat de methode, vooral in de latijnsche landen, meer toepassing verkreeg. Met het werk van PAVLOVSKY als uitgangspunt schreef INTROZZI in 1935 een hoofdstuk over de lymphklierpunctie in het boek van FERRATA „Le Emopatie", terwijl A. ESTRADA de methode in Portugal invoerde. In Frankrijk zijn het vooral P. EMILE WEIL, en zijn medewerkers ISCH-WALL en SUZANNE PERLÈS, die zich bijzonder hebben bezig gehouden met de puncties der haemopoietische organen, en daarover tal van publicaties het licht deden zien. Hun beschrijving van de lymphklierpunctaten bij 20 gevallen van ziekte van HODGKIN (1936) munt uit door scherpe waarneming en critischen zin bij de interpretatie. In hun latere publicaties breidden zij hun waarnemingen uit over andere aandoeningen der lymphklieren, waaruit blijkt dat de methode ruime toepassing heeft gevonden, en klinisch van groote waarde wordt geacht. In een uitvoerig overzicht gaf C. ALBAHARY in 1943 zijn ervaringen weer bij een groot aantal patienten uit de klinieken van TZANCK en FIESSINGER, waarbij de indicaties, techniek en interpretatie worden samengevat. Hij wijst erop, dat de lymphklierpunctie het klinische onderzoek op waardevolle wijze kan aanvullen. Merkwaardig is, dat in alle fransche publicaties de cytologische diagnose van tuberculeuse ontstekingen als onmogelijk wordt beschouwd, terwijl hierbij toch, zooals in een later hoofdstuk zal worden beschreven, zeer karakteristieke beelden door het vóórkomen van epitheloide cellen in het punctaat, kunnen worden gezien.

De vele publicaties in het Duitsche taalgebied wijzen erop, dat ook daar aan de diagnostische lymphklierpunctie ruime aandacht wordt besteed. In zijn boek „Das Blutbild" gaf V. SCHILLING reeds in 1937 een overzicht over de tot dan toe bekende gegevens welke met de lymphklierpunctie kunnen worden verkregen, terwijl hij er met nadruk op wijst, reeds jaren lang deze techniek bijzonder te hebben aanbevolen. Ook FLEISCHHACKER en LACHNIT vatten in 1939 de gegevens uit de literatuur samen, zonder hierbij nieuwe gezichtspunten te openen. Het eerste samenvattende overzicht in de duitsche taal, waarbij de techniek en de resultaten critisch zijn beschreven, is van de hand van R. STAHEL uit Zürich, die hierover in 1939 een voortreffelijk geïllustreerde monografie het licht deed zien. Het geeft de stand van het onderzoek goed weer, en heeft vooral verdienste door de juiste critische beoordeeling, en de voorzichtige interpretatie der verkregen beelden. Dit laatste kan zeker niet gezegd worden van de vele publicaties over de cytologie van lymphklieren en van tu-

moren, die W. TISCHENDORF uit Göttingen het licht deed zien, en die werden samengevat in een in 1942 uitgegeven monografie over aandoeningen van het lymfatisch weefsel, waaruit, ondanks een groot aantal fraaie afbeeldingen, toch geen helder beeld over deze aandoeningen kan worden verkregen, en waarin vooral de interpretatie der bij puncties verkregen gegevens, te weinig blijkt geven van een duidelijk inzicht in deze processen.

De laatste monografie die over dit onderwerp is verschenen, is van de hand van Tage STRUNGE uit Kopenhagen (1944), die een overzicht heeft gegeven van zijn bevindingen bij 244 patienten, bij wie niet minder dan 700 puncties werden verricht. De interpretaties zijn gebaseerd op klinische en histologische gegevens, en getracht wordt te komen tot een eenvoudige classificatie van de door punctie verkregen beelden. Daarbij kan men zich niet aan de indruk onttrekken, dat sommige problemen te eenvoudig worden gezien en met name de groep der primaire lymphklier-aandoeningen van malignen aard te weinig in zijn, patholoog-anatomisch bekende en in de laatste tijd scherper omschreven, gebieden wordt onderverdeeld. Behalve een aantal goed geslaagde micro-kleurenfoto's kan het illustratiemateriaal de toets der critiek niet voldoende doorstaan. Toch is dit onderzoek van belang doordat het een juist inzicht geeft in de waarde dezer methode voor de praktijk, waarbij de conclusies voorzichtig gesteld zijn. De schrijver meent dat slechts bij de ziekte van HODGKIN, lymphatische leucaemie, metastatische tumoren, en „lymphosarcomen” de diagnose door een punctie kan worden gesteld, waarbij hij erop wijst dat een negatief, d.w.z. normaal punctaat deze aandoeningen niet uitsluit.

Wanneer men de gegevens, uit de literatuur verkregen, samenvat, dan blijkt wel dat de cytologische diagnostiek van lymphklierpunctaten, nadat door eenige amerikaansche onderzoekers op de mogelijkheden was gewezen, in de latijnsche landen ingang heeft gevonden, zoodat men deze methode in publicaties steeds vindt genoemd. Ook in het duitsch taalgebied wordt veelvuldig van de lymphklierpunctie gebruik gemaakt. In de Angel-saksische landen daarentegen, waar aan de cytologie der haemopoietische organen slechts in de laatste jaren meer aandacht wordt besteed, heeft de lymphklierpunctie nog slechts matige belangstelling kunnen wekken. Wel is daar de aspiratie-biopsie van tumoren een vrij algemeen gebruikte methodiek.

In Nederland zijn over de diagnostische lymphklierpunctie nog geen publicaties verschenen, en is over de waarde van deze methode voor de praktijk nog geen onderzoek verricht.

De bezwaren die tegen de methode worden ingebracht zijn tweërlei: de moeilijkheden bij de techniek, en bij de interpretatie. De technische bezwaren worden met de tendenz tot het vereenvoudigen der techniek,

die in de latere publicaties merkbaar wordt, steeds minder. De moeilijkheden bij de interpretatie zijn echter van dien aard, dat terecht een goed inzicht in de pathologische anatomie der aandoeningen der lymphatische organen moet worden geëischt, en op grond hiervan tegen een algemeene invoering van de methode bezwaren zouden kunnen worden ingebracht. Het is een van de doelstellingen van dit werk op dit laatste probleem dieper in te gaan, en te komen tot een cytologische beschrijving van een aantal beelden, waarmede het, ook voor den niet voldoende in de pathologische anatomie onderlegde, mogelijk kan zijn tot een diagnose te komen.

HOOFDSTUK II

DE ANATOMIE EN PHYSIOLOGIE DER NORMALE LYMPH-KLIEREN

I. LYMPHOID EN LYMPHATISCH WEEFSEL

Het lymphoïde weefsel, zooals dit verspreid in het lichaam wordt gevonden, bestaat uit min of meer scherp afgegrensde ophoopingën van losse cellen, in hoofdzaak lymphocyten, die zich bevinden in de mazen van een reticulair grondweefsel, dat ontstaan is uit mesenchym. Dit weefsel kan zich rangschikken in kleine, scherp omschreven gebieden; men spreekt dan van primaire follikels of solitaire follikels. In het tevoren homogene lymphoïde weefsel kunnen tijdelijk celophoopingën, ontstaan, die in de histologische coupes centraal een minder celrijk centrum bezitten, omgeven door een dichtere hof van lymphocyten, en waaraan de naam secundaire follikels wordt gegeven. Dit zijn de zgn. reactiecentra, vroeger kiemcentra genoemd. Door ASCHOFF werd in 1926 voorgesteld de naam lymphatisch weefsel te geven aan die ophoopingën van lymphoïd weefsel, waarin zich secundaire follikels bevinden. Het overige weefsel zou dan lymphoïd weefsel moeten worden genoemd. In lateren tijd is echter gebleken, dat het optreden van secundaire follikels zeker niet constant is, en dat onder invloed van velerlei prikkels nieuwe secundaire follikels kunnen komen en gaan. De indeeling van ASCHOFF, die berustte op een onjuist inzicht in het wezen der secundaire follikels, heeft dan ook aanleiding gegeven tot scherpe critiek, en is nadien meermalen gewijzigd.

Wel algemeen gebruikelijk is het thans de term lymphoïd weefsel te bezigen om deze weefselsoort als geheel aan te duiden, terwijl van lymphatisch weefsel slechts gesproken wordt indien het lymphoïde weefsel min of meer in organen is gerangschikt. In dezen zin zullen in het volgende beide termen worden gebruikt. Tot het lymphatische weefsel worden gerekend te behooren: de lymphklieren, de milt, de ophoopingën van lymphoïd weefsel in de nasopharynx, terwijl door sommigen ook de thymus erbij wordt gerekend. Toch is in de literatuur over dit onderwerp nog steeds geen eenstemmigheid bereikt, en beide termen worden nog vaak door elkaar gebruikt.

II. DE NORMALE LYMPHKLIER

Macroscopische Anatomie

De lymphklier is en een rond of ovaal orgaantje, bestaande uit lymphatisch weefsel, dat in omvang kan varieeren van speldeknop- tot boongroot. De grootere lymphklieren hebben meestal een duidelijke boonvorm, waarbij de concave zijde de hilus wordt genoemd. Hier treden de bloedvaten naar binnen en verlaten de efferente lymphvaten de klier. De afferente lymphvaten treden aan de convexe zijde op meerdere plaatsen in schuine richting door de kapsel in de klier.

De consistentie van de lymphklieren is vast elastisch. De kleur der perifere klieren is grijsrood. Sommige der abdominale lymphklieren, vooral die welke om de aorta zijn gegroepeerd, bevatten veel bloed, en zijn daardoor rood van kleur. Dit zijn de zoogenaamde Haemolymphklieren, doch deze komen bij ons onderzoek niet ter sprake. Op doorsnede heeft de lymphklier een homogeen, iets korrelig aspect. Zij zijn in het lichaam meestal omgeven door losmazig bindweefsel, soms vetrijk, waaruit zij gemakkelijk zijn los te prepareeren. Met het toenemen van de leeftijd nemen de lymphklieren in aantal en grootte af.

Microscopische Anatomie

Histologisch bestaat de lymphklier uit een ophooping van lymphoid weefsel, omgeven door een kapsel van fibro-elastisch bindweefsel. Van uit deze kapsel dringen bindweefselstrengen, de trabekels, door in het lymphoïde weefsel, en convergeeren naar de hilus. De algemeene bouw van een lymphklier is weergegeven in Fig. 1. Men kan eraan onderscheiden een merggedeelte en een schorsgedeelte.

Onder de kapsel bevindt zich de sinus marginalis, welke samenhangt met sinus langs de trabekels en in het merggedeelte. Deze laatste verlopen meer grillig en gekronkeld.

Deze sinus zijn ruimten, waardoor de lympe stroomt, en die worden begrensd door platte cellen, die door differentiatie uit reticulumcellen ontstaan, de „Sinusendotheelcellen". Door het lumen van de sinus is een wijdmazig reticulum uitgespannen, dat samenhangt met de sinuswanden. De doorstrotingsproeven met Oost-indische inkt, van DRINKER, WISLOCKI en FIELD, hebben aangetoond, dat de wanden van de sinus in de schors niet compleet zijn, zoodat dus de lympe zich door deze openingen in de lymphklier kan verspreiden. De wanden van de mergsinus daarentegen, zijn wel gesloten.

Het *Reticulum*, waaruit de lymphklier grootendeels is opgebouwd, bestaat uit in elkander overgaande cellen met lange uitloopers, die versterkt worden door vezels die van cel op cel overgaan; deze vezels zijn

intra- of extracellulair gelegen, en bestaan grootendeels uit reticuline, dat zich met bepaalde zilverimpregniatiemethoden laat kleuren. De cellen van het reticulum bezitten vele en gevarieerde functies. Zij zijn van

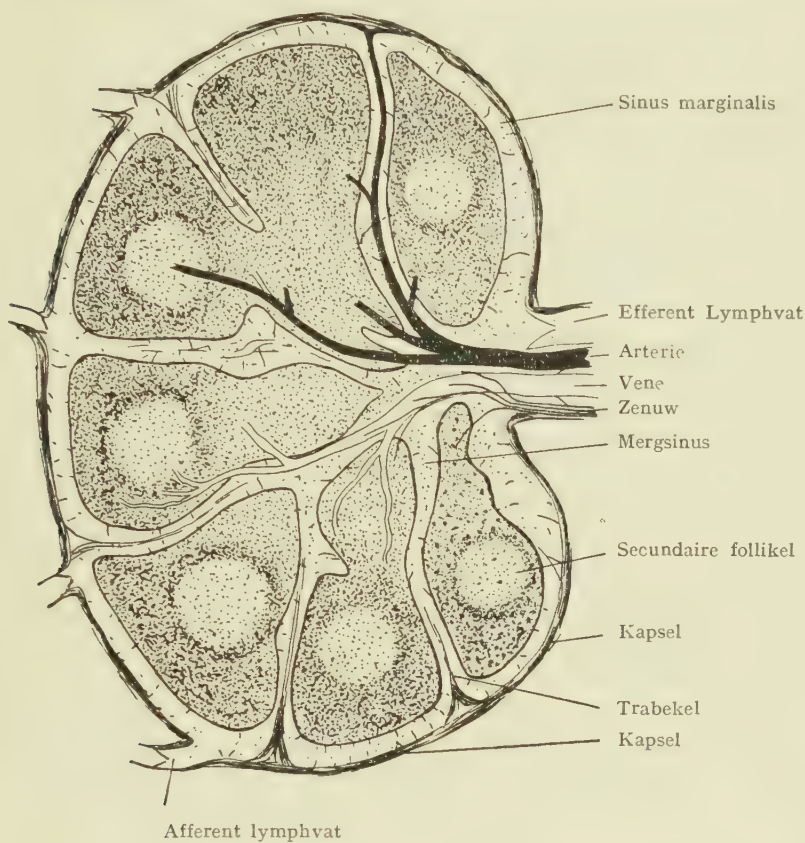


Fig. 1. Schema van een Lymphklier.

(uit E. V. COWDRY. Textbook of Histology).

mesenchymalen oorsprong, kunnen een uitgesproken phagocytierend vermogen vertoonen zowel voor bacterien als voor colloïden, en bezitten ook een affiniteit voor lipiden. Men ziet in de coupes alle overgangen tusschen cellen in netvormige verband, en vrije amoëboïde vormen in de mazen van het reticulum en in de sinus. Deze losgelaten reticulumcellen kunnen alle stadia vertoonen tusschen ongedifferentieerde cellen met volledige haemopoietische potentie, en cellen met uitgesproken phagocytierende functie, de makrophagen. Door vele schrijvers wordt aangenomen, dat ook de monocyten uit deze cellen afkomstig zijn. In de normale lymphklieren worden ze niet aangetroffen, wel bij sommige pathologische woekeringen van het reticulum.

De reticulumcel heeft een ovale, iets afgeplatte of spoelvormige kern, meestal met een of twee nucleoli. De kernstructuur is fijn, rastervormig, en heeft in het cytologische preparaat een zeer karakteristiek aspect (zie fig. 32, 6).

De *Sinusendotheelcellen* worden algemeen beschouwd als reticulumcellen die iets verder gedifferentieerd zijn, dan de rest van het reticulum. Zij hebben als functioneel verschil een sterker phagocyteerend vermogen, doch behouden overigens hun groote differentiatiemogelijkheid. In het cytologische preparaat blijkt het niet mogelijk te zijn, met de ons ten dienste staande kleurmethoden, om de sinus-endotheelcellen van de reticulumcellen te onderscheiden.

De *vrije cellen*, die zich buiten de sinus in de mazen van het reticulum bevinden, bestaan hoofdzakelijk uit lymphocyten, waarvan drie vormen kunnen worden onderscheiden, de kleinere met donkere kernen, die ook in het perifere bloed worden gezien, de middelgroote, met meer cytoplasma, die als „jongere” lymphocyten ook in het bloed worden aangetroffen, en nog grootere vormen, met fijne gestructureerde kernen waarin enkele nucleoli, welke als lymphoblasten worden betiteld. Naast deze lymphocyttaire elementen die verspreid voorkomen, worden vaak macrophagen gezien, losgelaten reticulumcellen met duidelijke phagocyteerende eigenschappen.

Tenslotte kunnen in de normale lymphklieren nog worden aangetroffen enkele plasmacellen, basophile weefselcellen, en de cellen die normaal ook in het bloed worden gezien.

In de sinus is de verhouding van de vrije cellen anders. Daar vindt men steeds macrophagen, terwijl het aantal lymphocyten duidelijk minder groot is, zoodat de sinus een minder celrijk aspect vertoonen, en in de histologische coupes bij zwakke vergroting als lichtere banden imponeren.

In de schors van de lymphklier worden aangetroffen de *Secundaire follikels*. Dit zijn bolvormige of ovale modificaties van het lymphatische weefsel, die in de coupes bij zwakke vergroting een lichter gekleurd centrum vertoonen, dat afsteekt tegen een randzone van dichter opeengedrongen lymphocyten. Over de beteekenis en de morphologie van deze secundaire follikels is reeds zeer veel geschreven. Vroeger werd er de naam „kiemcentra” aan gegeven, omdat men meende dat in het lichte centrum, waarin tijdens het actieve stadium (zie later) vele mitosen worden gezien, nieuwe lymphocyten worden gevormd. Door HELMANN is de naam „reactiecentra” eraan gegeven, omdat door hem kon worden aangetoond, dat de secundaire follikels in het lymphoide weefsel ontstaan als een reactie op prikkels. Zij kunnen in het lymphoide weefsel komen en gaan. De proeven van GLIMSTED, die er in slaagde caviae vanaf de geboorte geheel

steriel te doen opgroeien, gedurende 30—60 dagen, en toen geen secundaire follikels in het lymphoïde weefsel zag ontstaan, steunen de opvattingen van HELMANN.

In ons land is de literatuur over de reactiecentra samengevat door SALM, die de secundaire follikels opvat als physiologische reactiecentra, morphologisch gekenmerkt door een locale reticulose, een woekering van jonge reticulumcellen; het jeugdige karakter van de reticulumcellen in de follikels wordt afgeleid uit het ontbreken van reticulinevezels, die eerst bij meer gedifferentieerde vormen zouden optreden.

MAXIMOW en BLOOM, die uitvoerige morphologische en cytologische studies hebben verricht over de cellen van het lichte centrum der follikels, zijn van meening, dat er ook lymphocyten in worden gemaakt, en beschouwen dus een deel van deze cellen als lymphoblasten. Zij zien in de secundaire follikels dus zoowel kiemcentra, als reactiecentra. Beide namen achten zij juist. Met zekerheid is over dit moeilijke vraagstuk nog geen oordeel te vellen. Van belang voor ons onderzoek is, dat het op geen enkele wijze mogelijk is gebleken in het klierpunctaat onderscheid te maken tusschen de verschillende vormen van reticulumcellen, die in de secundaire follikels of daarbuiten voorkomen.

III. REGIONALE LYMPHKLIERGROEPEN

De perifere lymphklieren zijn steeds gerangschikt in groepen, waarvan de oppervlakkig gelegene gemakkelijk voor het onderzoek toegankelijk zijn. Deze lymphkliergroepen zijn in het lichaam vrij constant, en bestrijken steeds bepaalde stroomgebieden van de lymph.

Men onderscheidt de lymphkliergroeperingen in die van:

Hoofd en Hals
Bovenste Ledematen
Onderste Ledematen.

De lymphklieren van *Hoofd en Hals* worden, volgens ROUVIERE, onderscheiden in negen groepen:

Lgl. Occipitales	}	Pericervicale lymphklier-keten (Oppervlakkige groep)
Lgl. Mastoideae		
Lgl. Parotideae		
Lgl. Submaxillares		
Lgl. Submentales		
Lgl. Sublinguales	}	(Diepe groep)
Lgl. Retropharyngeae		
Lgl. Cervicales ant.	}	Verticale ketens langs de hals.
Lgl. Cervicales lat.		

De pericervicale Lymphklierketen draineert de lymphbanen van het aangezicht en het behaarde hoofd. De bovenste klieren van de verticale

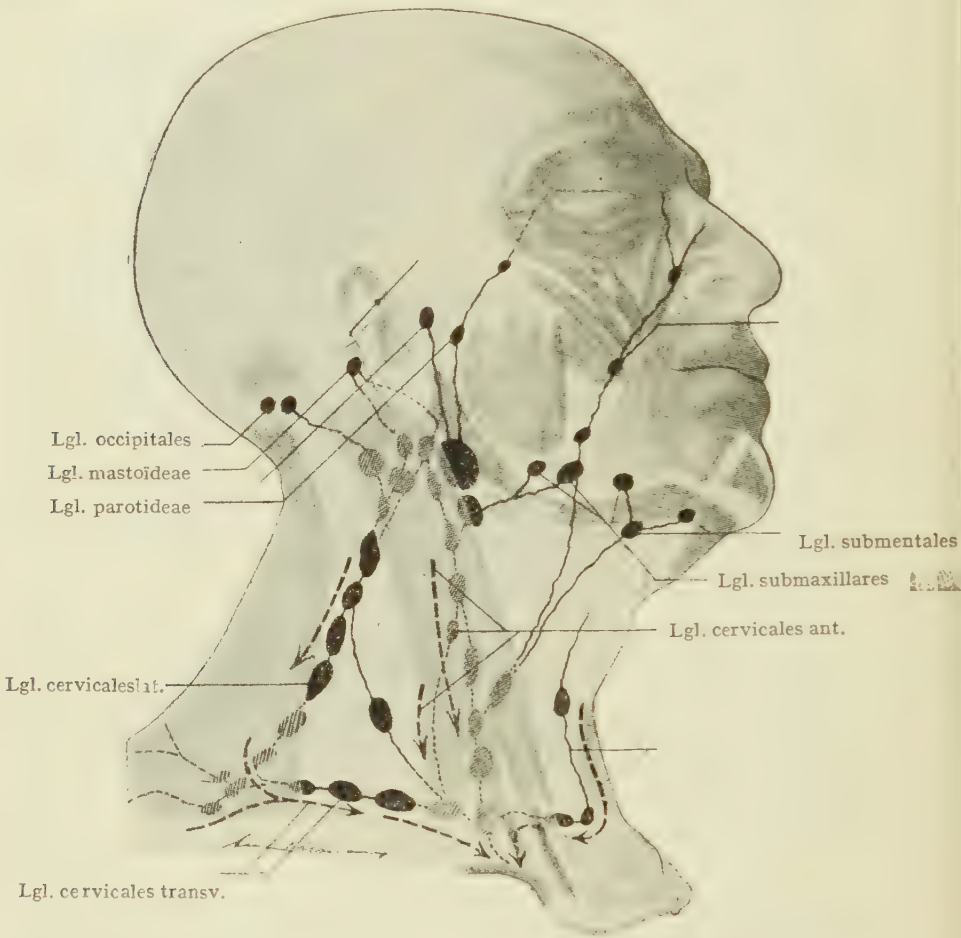


Fig. 2. Schema lymphklieren hoofd en hals, met de stroomrichting der voornaamste lymphbanen.

(Naar H. Rouvière, Anatomie des Lymphatique de l'homme).

cervicale ketens draineeren de tonsillen, de nasopharynx en het grootste gedeelte van de mond, en ontvangen efferente lymphbanen van alle klieren uit de pericervicale lymphklierketen. Van deze bovenste cervicale klieren is de „tonsilklier” het vaakst gezwollen. Deze klier bevindt zich diep onder de onderkaakhoek, in de driehoek gevormd door de achterste buik van de M. Digastricus, de Vena Jugularis interna, en de Vena Facialis communis. De Lgl. Cervicales ant. bevinden zich grootendeels vóór de M. Sterno-cleido-mastoïdeus, terwijl de Lgl. Cervicales lat. zich grooten-

deels onder en achter deze spier bevinden. Beide ketens eindigen boven de clavicula, waar zich een horizontale lymphklierketen bevindt, de Lgl. Cervicales transversae.

De voornaamste lymphkliergroep van de *bovenste ledematen* bevindt zich in de okselholte. Hierin komen tezamen de lymphvaten van de armen en de borstwand. Hoewel zij anatomisch in meerdere groepen te scheiden zijn, hebben deze klieren voor de kliniek toch beteekenis als één groep. Bij pathologische processen in de borstwand kunnen langs de rand van de M. Pectoralis Major lymphklierzwellingen optreden, terwijl ook de lymphklieren onder de clavicula van beteekenis kunnen zijn. Om de mamma bevinden zich de Lgl. paramammariae.

Aan de arm zelf worden als voornaamste lymphklieren onderscheiden de Lgl. Epitrochlearis, de Lgl. Cubitales aan de onderzijde van de elleboogholte, en de lymphklieren in de sulcus bicipitalis.

De lymphklieren van de *onderste ledematen* omvatten de groote groep der Lgl. Inguinales, gelegen in de regio inguinalis en cruralis. Zij worden verdeeld in oppervlakkige en dieper gelegen klieren. Behalve de geheele onderste extremititeit, een deel van de buikwand en het perineum, draineeren deze lymphklieren de lymphvaten van de uitwendige geslachtsorganen, en bij de vrouw ook een deel van de inwendige geslachtsorganen.

In de fossa poplitea bevinden zich enkele lymphklieren, de Lgl. popliteae, die een deel van de lymphvaten van het onderbeen draineeren.

Bij het onderzoeken van de lymphkliergroeperingen in het lichaam dient steeds bedacht te worden, dat bij het lymphvaatstelsel vele variaties mogelijk zijn, en dat niet alle lymphvaten uit een bepaald gebied beslist uitmonden in de regionale klieren van dat gebied. Lymphvaten kunnen een bepaalde lymphkliergroep passeeren, zonder zelf in een der lymphklieren van die groep uit te monden. Dit geschiedt dan eerst in een verder gelegen groep. Het kan van belang zijn deze mogelijkheid te overwegen bij het optreden van lymphklierzwellingen, door ontstekingsprocessen of tumormetastasen, waarbij in het regionale stroomgebied geen primaire haard wordt aangetroffen. Ook dient erop gewezen te worden, dat er tusschen bepaalde groepen veelvuldige verbindingen mogelijk zijn. Zoo verlopen er tusschen de onderste cervicale klieren en de thoracale groepen vele lymphvaten, waardoor het voorkomen van halslymphklierzwellingen bij intrathoracale processen kan worden verklaard.

IV. PHYSIOLOGIE VAN DE LYMPHKLIEREN

In een uitvoerige monografie, waarin zij hun vele studies over het lymphoïde systeem hebben samengevat, verdeelen DRINKER en YOFFEY

(1941) de functioneele activiteit van dit systeem in twee gebieden, de normale functies en het verdedigingsmechanisme bij schadelijke prikkels.

Normale Functies.

Het produceeren van lymphocyten geldt als de voornaamste rol welke het lymphoïde weefsel heeft te vervullen. Uit onderzoekingen van DRINKER en YOFFEY is gebleken, dat per 24 uur een hoeveelheid lymphocyten, die meer dan drie maal zoo groot is als die welke zich in het perifere bloed bevindt, door de ductus thoracicus stroomt. Wordt de ductus thoracicus afgebonden, dan daalt het aantal lymphocyten in het perifere bloed snel, binnen enkele uren; dit wijst op een actieve aanmaak, en doet het bestaan van een kringloop vermoeden, al zijn hierover slechts weinig zekere gegevens bekend. Ook over het mechanisme, dat het aantal lymphocyten in het bloed reguleert, staan ons nog weinig zekere gegevens ten dienste. De invloed van sympaticus en parasympaticus is bekend, terwijl in den laatsten tijd de mogelijkheid van een hormonale beïnvloeding naar voren wordt gebracht. Naast het produceeren van lymphocyten zijn er tal van aanwijzingen, dat het lymphoïde apparaat een rol speelt bij de vetstofwisseling. Na een vetrijken maaltijd wordt een rijkelijke ophooping van vetdruppels gezien in de reticulumcellen van de mesenteriale lymphklieren. Het is bekend, dat bij ondervoeding een duidelijke atrophie van de lymphklieren in het lichaam optreedt.

Verdedigings-mechanisme

Bleven bij het bezien van de normale functies van de lymphklier nog tal van vraagstukken onopgelost, ook bij het bestudeeren van de afweermechanismen in het lymphoïde systeem blijken er een groot aantal problemen te bestaan.

Bij het verdedigingsmechanisme van de lymphklieren staat de filterwerking op de eerste plaats. Deze filterwerking is van tweeërlei aard: 1) passief en zuiver mechanisch door het vasthouden van vreemde partikels in het reticulum, dat uitgespannen is in de sinus, 2) actief, door een reactie van de reticuloendotheliale cellen, die door de vertraging van de lymphstroom in de sinus, hun phagocyteerende werking kunnen ontplooiën. Deze filterwerking geldt voor stofdeeltjes en bacteriën, maar is, blijkens de proeven van McMASTER en KIDD (1937), onvoldoende bij virustransport. In de laatste jaren is onze kennis van het verdedigingsmechanisme in de lymphklieren uitgebreid, door nieuwere inzichten in het wezen der reactiecentra, die door de meeste onderzoekers worden beschouwd als filters voor de bloedstroom, en als vormingsplaatsen van antistoffen tegen antigenen, die zich in het bloed bevinden (EHRICH e.a.). Door de onder-

zoekingen van v. ALBERTINI, die de vascularisatie der reactie centra heeft nagegaan, werd aan deze opvattingen nieuwen steun verleend. Hij stelde vast, dat de reactiecentra in hun actieve phase op een speciale wijze gevasculariseerd worden, waardoor een rijke doorstroming met bloed kan plaats vinden.

De lymphklieren zouden dus niet alleen aan het afweermecanisme van het lichaam medewerken door het filtreren van de lymphstroom, in de sinus, maar ook, als vormingsplaatsen van antistoffen, in de reactiecentra. Door EHRICH en HARRIS en hunne medewerkers is in de alleraatste tijd aangetoond, in een lange reeks van proefnemingen, die deels door de groote technische vaardigheid waarmede deze werden verricht, deels door de vernuftige proefopstelling, bewondering wekken, dat de lymphocyten zelf in de lymphklier een belangrijke rol spelen bij het maken der antistoffen.

Ook stelden zij vast, dat na het inspuiten van antigenen, een belangrijke stijging van het aantal lymphocyten in het efferente vat van de regionale klier plaats vond, gepaard gaande aan een belangrijke hyperplasie van de lymphklier; deze uit zich in een stijging van het gewicht van de klier.

Hoewel hun onderzoek niet gepaard ging met de bestudeering van de morphologische veranderingen in het lymphatische weefsel bij deze hyperplastische phase, lijkt het toch waarschijnlijk, dat een deel der hyperplasien, die in de pathologie voorkomen, te wijten zijn aan de immunologische activiteit van de lymphklier. Een geheel nieuw terrein ligt hier nog open, en wellicht zal het mogelijk blijken, ook met het gebruik van de punctietechniek, een bepaald morphologisch substraat voor deze immunologische processen bij infectieziekten vast te stellen. Samenvattend kan gezegd worden, dat behalve als vormingsplaats voor de lymphocyten, de lymphklieren een belangrijke functie vervullen bij het afweermecanisme van het lichaam, door passieve en actieve filterwerking, en door het vormen van antistoffen. Daarnaast speelt het lymphoide stelsel een belangrijke rol bij de vetstofwisseling.

Tal van vraagstukken wachten hierbij nog op een oplossing.

HOOFDSTUK III

DE PATHOLOGISCHE ANATOMIE VAN DE LYMPHKLIEREN

De functioneele beteekenis van de lymphklieren, zooals deze in het voorgaande hoofdstuk werd toegelicht, brengt mede, dat deze organen blootgesteld staan aan prikkels van velerlei aard. Door de filtreerende werking op de lymphstroom zullen in het reticulum chemisch, mechanisch of bacterieel prikkelende stoffen worden vastgehouden, en meegevoerde tumorcellen de kans krijgen zich te nestelen en verder uit te groeien. De vascularisatie van de lymphklier brengt mede dat ook in het bloed circuleerende stoffen van prikkelende aard, hun invloed op het weefsel van de lymphklier kunnen doen gelden. Niet steeds zal de juiste aard van de prikkelende stoffen bekend zijn.

De reactieve processen in de lymphklier, die als gevolg van deze invloeden ontstaan, kunnen een zeer gevarieerd morphologisch aspect vertonen. De bijzondere bouw van de lymphklieren, en de veelzijdige potenties van het reticulumweefsel maken dit begrijpelijk. Hierdoor is ook verklaarbaar, dat de pathologie van de lymphklieren behoort tot de moeilijkste gebieden van de pathologische anatomie, en dat een juiste interpretatie der verkregen beelden vaak een onmogelijke taak is. Voegt men hierbij de niet te miskennen neiging van vele onderzoekers op dit gebied, om, zooals blijkt uit de zeer uitgebreide en onoverzichtelijke literatuur, ieder naar eigen inzichten een rangschikking en naamgeving van de pathologische beelden bij lymphklieraandoeningen te bewerken, dan is wel duidelijk, dat een uitvoerig overzicht van deze pathologische afwijkingen het bestek van dit werk verre te buiten zou gaan. Het ligt dan ook niet in de bedoeling hier een volledige uiteenzetting te geven van de pathologische afwijkingen in de lymphklieren, doch slechts de voornaamste punten hiervan te vermelden, opdat hiernaar bij de bespreking van de resultaten der lymphklierpunctie kan worden verwezen.

Alvorens de patholoog-anatomische aandoeningen van de lymphklieren nader te bezien, is het noodzakelijk een omschrijving te geven van wat in het volgende onder RETICULOSE zal worden verstaan, omdat het juist de verschillende beteekenissen zijn, welke aan deze term worden gegeven, die voor een deel de verwarring in de bestaande nomenclatuur onder-

houden. Door EWALD is in 1923 deze term ingevoerd, en hoewel tegen het gebruiken van de uitgang -ose, die in de pathologie behalve bij woekeringsprocessen, ook voor degeneratieve aandoeningen wordt gebezigd, wel eenige bezwaren kunnen worden ingebracht, heeft het gebruik van dit woord toch algemeen ingang gevonden. In het algemeen kan iedere proliferatie van het reticulum, hetzij als reactie op bekende prikkels, hetzij door onbekende oorzaak, als reticulose worden betiteld. In dien zin omvat dit begrip echter bijna alle lymphklier-aandoeningen, omdat het reticulum als belangrijkste, multipotente onderdeel van het lymphatische weefsel, bij de meeste pathologische processen woekeringen kan vertoonen. Men kan het begrip reticulose beperken tot die aandoeningen, waarbij in de lymphklier een overheerschende reticulumwoekering optreedt, zonder dat ontstekingsverschijnselen daarbij op de voorgrond staan, en zonder dat van echte tumorgroei kan worden gesproken. Hieronder vallen dan ook aandoeningen, die overigens een scherp omschreven histologisch beeld vertoonen, als het Lymphogranuloma malignum (HODGKIN), Mycosis fungoides, Lymphoblastoma folliculare, de stapelingsziekten, de ziekte van BESNIER-BOECK. Hoewel deze laatste groep van aandoeningen histologisch goed gekarakteriseerde kenmerken bezit, heeft het theoretische beteekenis ze allen vanuit één gezichtshoek te bezien. Practisch lijkt het echter beter de term reticulose slechts te bezigen in die gevallen, die niet geklassificeerd kunnen worden onder de bovengenoemde, beter gekarakteriseerde afwijkingen. Wanneer in het vervolg dan ook zal worden gesproken van reticulosen, (in engeren zin), zal daarmee bedoeld die groep van aandoeningen, die gekarakteriseerd wordt door een overheerschende woekering van het reticulum, zonder duidelijke kenmerken van ontsteking of tumor, hetzij in een lymphkliergroep gelocaliseerd, hetzij gegeneraliseerd, en waarvan het histologische beeld niet een zoodanig kenmerkend aspect vertoont, dat het gerangschikt kan worden onder de thans geclassificeerde afwijkingen van de lymphklieren. Bij degenen, die van meening zijn, dat de endotheelcellen een van de reticulumcellen af te scheiden groep vormen, is de naam reticuloendotheliosen voor deze aandoeningen gebruikelijk.

Men zou de patholoog-anatomische aandoeningen van de lymphklieren als volgt kunnen onderscheiden:

I. Secundaire aandoeningen, waarbij de oorsprong van het proces buiten de lymphklier is gelegen:

Hyperplasiën

Acute en Chronische ontstekingen

Metastatische tumoren.

II. Primaire aandoeningen, waarbij de oorsprong van het proces in het weefsel van de lymfhklier zelf is gelegen:

Ziekte van HODGKIN
 Mycosis Fungoides
 Lymphoblastoma Folliculare
 Reticulosen (i.e.z.)
 Retothelsarcomen
 Lymphosarcomen
 Leucaemieën.

Hoewel tegen deze indeeling niet geringe bezwaren kunnen worden ingebracht, zal hieraan, om redenen van practischen aard, worden vastgehouden.

I. SECUNDAIRE AANDOENINGEN

Hyperplasiën

De reactieve processen in de lymfhklier, als gevolg van de invloed van bekende of onbekende prikkels, kunnen een toeneming veroorzaken van de normale samenstellende elementen. Deze toeneming kan zich gelijkelijk uitstrekken over alle elementen, doch kan zich ook beperken tot de vrije cellen of het reticulum. Wegens de nauwe onderlinge samenhang is het moeilijk tusschen deze drie vormen onderscheid te maken.

Een hyperplasie welke voornamelijk de vrije cellen betreft, wordt gevonden bij de „lymphatische diathese”, een op jeugdigen leeftijd voorkomende diffuse hyperplasie van alle lymphatische organen. Over de betekenis en de oorzakelijke factoren van deze diathese zijn weinig zekere gegevens bekend en daarom is het onzeker, of deze vorm van hyperplasie kan worden gerangschikt onder de secundaire aandoeningen van de lymfhklieren. Het voorkomen van deze hyperplasiën op jeugdige leeftijd kan echter niet worden ontkend.

Ook toxische invloeden kunnen een diffuse hyperplasie van de lymfhklieren veroorzaken. Als voorbeeld hiervan kan de Benzolintoxicatie worden vermeld, waarover onlangs door MALLORY en zijn medewerkers uitgebreide morphologische onderzoekingen zijn verricht. Verder zullen, zooals in het vorige hoofdstuk werd beschreven, immunologische processen in de lymfhklier gepaard gaan met verhoogde aanmaak van lymfocyten, hetgeen morphologisch ook in een hyperplastisch beeld tot uiting kan komen. Processen die met eiwitafbraak gepaard gaan in het stroomgebied van lymfhklieren, kunnen eveneens aanleiding geven tot hyperplastische processen in de regionale klieren. Verschillende primaire maligne aandoeningen van de lymfhklieren vertoonen in de beginstadia een weinig karakteristiek beeld, dat morphologisch geheel als een hyperplasie kan

imponeren. Het is dus duidelijk dat het vinden van een hyperplastisch proces in de lymphklieren een ernstige aandoening nooit kan uitsluiten, en dat daarbij, voor de juiste beoordeling, de klinische gegevens mede in aanmerking zullen moeten worden genomen. Bij de bespreking van de gegevens uit het klierpunctaat verkregen, zal hierop nog nader worden gewezen.

De hyperplasie van het reticulum wordt vooral bij chronische en soms ook bij acute infecties gevonden. Aanvankelijk slechts een toeneming van de reticulumcellen in de sinus, welk beeld morphologisch als sinuscatarrh wordt gekenmerkt, kunnen bij langduriger bestaande processen diffuse reticulaire woekeringen optreden, welke moeilijk van de maligne reticulosen zijn te onderscheiden.

Tot de reticulaire hyperplasien zou men ook kunnen rekenen de beelden die bij stapelingsziekten worden gevonden. Bij deze ziekten, waarbij het reticulum op bepaalde wijze reageert op abnormale stofwisselingsproducten, worden zeer karakteristieke beelden gezien. Hoewel het meer de milt en het beenmerg zijn, die deze stoornissen vertoonen, komen, vooral bij de ziekte van GAUCHER, deze afwijkingen ook in de lymphklieren voor. Het histologische beeld is getypeerd door sterk gezwollen, met lipoiden gevulde reticulaire cellen. Het voorkomen van deze processen in perifere lymphklieren is zeldzaam.

Tenslotte moet hier nog gewezen worden op een aandoening van de lymphklieren, bij sommige erythrodermiën voorkomend, welke het eerst door PAUTRIER en WORINGER is beschreven. In ons land is deze aandoening door WYERS uitvoerig beschreven. Het betreft de *Réticulse lipomélanique*, waarbij vooral in het schorsgedeelte een woekering van reticulaire cellen bestaat, en ophooping van lipoiden en melaninekorrels in de cellen worden gezien.

Bij al deze hyperplasiën van benignen aard blijft de algemeene bouw van de lymphklier steeds bewaard. Er treedt geen doorbreking van de kapsel op, noch vergroeiing met het omgevende weefsel. Histologisch zijn de algemeene structuur en de follikels nog terug te kennen. Het verdwijnen van de structuur in de lymphklier wijst steeds op een proces, dat niet louter als hyperplasie mag worden opgevat.

Ontstekingen

Acute lymphadenitis

Bij tal van infecties kan in de lymphklieren een acute ontsteking optreden, die macroscopisch wordt gekenmerkt door zwelling en hyperaemie, terwijl niet zelden het ontstekingsproces zich uitbreidt in de kapsel en het omgevende weefsel, perilymphadenitis. Histologisch is het algemeene beeld van de lymphklier nog slechts in de beginstadia te herkennen. De

bloedvaten zijn verwijd, de sinus volgepropt met polynucleaire leucocyten, enkele plasmacellen, en vele losgelaten reticulumcellen of sinusendotheelcellen. Ook in de overige gedeelten van de lymphklier worden vele leucocyten gezien, terwijl de reactiecentra alle teekenen van verhoogde activiteit vertoonen. Bij de inwerking van sterke toxinen, zooals dit voorkomt bij diphterie en roodvonk, kunnen de reactiecentra zelfs zeer sterke zwelling vertoonen, met optreden van centrale necrosen. In latere stadia kan verettering optreden. Hierbij ziet men alle verschijnselen van abscesvorming, met verval van leucocyten, en optreden van groote macrophagen volgepropt met kernresten en detritus, terwijl ook lipophagen veelvuldig worden gezien. Als gevolg van de verettering gaat soms de geheele lymphklier of een geheele groep lymphklieren ten gronde. In de genezingsphase treedt sterke verbindweefseling op, waardoor de klieren nog langen tijd vergroot blijven, en vast aanvoelen.

De meest voorkomende oorzaak van de acute lymphadenitis, is een acuut ontstekingsproces in het regionale stroomgebied, veroorzaakt door pyogene bacterien. Ook bij vele infectieziekten, vooral bij die welke gepaard gaan met ontstekingen in de neus-keel-holte, kunnen zwellingen der regionale klieren optreden, welke histologisch het beeld vertoonen van een acute lymphadenitis, zonder dat echter uit dit beeld de juiste aetiologie kan worden vastgesteld. De klinische gegevens en het bacteriologisch onderzoek leiden hier tot het opsporen van de ontstekingsverwekkende bacterien.

Bij enkele acute infectieziekten kenmerkt de lymphadenitis zich door snel optredende, uitgebreide necrosevorming. Dit is het geval bij de Bubonen-Pest, waar de ontsteking gepaard gaat met bloedingen en necrose vorming, tezamen met uitgebreide perilymphadenitis. De ontsteking bij het Lymphogranuloma inguinale (NICOLAS-FAVRE), hoewel minder acuut verlopend, kenmerkt zich door snelle pusvorming en perilymphadenitis. Bij deze ziekten is het klinische beeld echter zoo typisch, dat zelden een patholoog-anatomisch onderzoek zal worden ingesteld. In het algemeen kan gezegd worden, dat de vaststelling van de aard eener acute lymphadenitis op bacteriologisch en klinisch gebied ligt, omdat histologisch weinig kenmerkende beelden worden gezien. Het is daarom ook niet te verwachten, dat met cytologisch onderzoek hier betere gegevens zullen worden verkregen.

Ook bij een aantal tropische ziekten, waarbij acute lymphklierontstekingen veelvuldig voorkomen, is het bacteriologische of parasitaire onderzoek van veel grooter belang voor de diagnose, dan het anatomische beeld. In dit verband kunnen worden genoemd de Trypanosomiasis, Kala-Azar, Filariasis, Histoplasmosis.

Bij een aantal onder het beeld van een acute infectieziekte verlopende

aandoeningen, waarbij een virus kon worden aangetoond, of een virus als meest waarschijnlijke verwekker moet worden aangenomen, worden in de lymfklieren beelden gevonden, die afwijken van die welke bij de banale lymphadenitis worden gezien. Zoo zijn de ontstekingsreacties in de klieren bij poliomyelitis, variola en herpes zoster gekenmerkt door het optreden van groote blazige makrophagen, waarmede de sinus gevuld zijn. Bij de mononucleosis infectiosa worden sterke woekeringen van de reactiecentra gezien, en bevatten de sinus typische groote basophile cellen, zooals deze ook in het bloed bij deze ziekte worden gevonden (DOWNEY en STASNEY, 1936). De rubeola vertoont een sterke vermeerdering van jonge plasmacellen en andere basophil gekleurde cellen. De pathologische anatomie bij al deze aandoeningen is nog slechts weinig onderzocht, en gemeenschappelijke afwijkingen, die kenmerkend zouden kunnen zijn voor virus-aandoeningen zijn niet bekend. Toch lijkt het, mede in verband met de cytologische bevindingen in het klierpunctaat bij Rubeola en Mononucleosis infectiosa (STAHEL, 1943; MOESCHLIN, 1940, 1941) niet onmogelijk, dat bij virusaandoeningen typeerende reacties van het reticulum voorkomen.

Chronische lymphadenitis

Bij de chronische lymphadenitis kunnen alle gradaties optreden in grootte en consistentie. Ook het histologische beeld kan zeer wisselen, van eenvoudige lymphoïde hyperplasie, tot sterke reticulaire woekeringen, waarbij soms ook andere cellen kunnen overheerschen, zooals plasmacellen en eosinophielen. Het is zeer moeilijk bij deze beelden onderscheid te maken tusschen hyperplasiën, zooals deze boven werden beschreven, en echte chronische ontstekingen, vooral indien de aetiologie hiervan niet meer kan worden vastgesteld.

Als eindstadium bij chronische ontstekingen ziet men verbindweefseling van het klierweefsel optreden, soms met hyalinisatie, en een enkele maal verkalking, doch dit laatste is zeldzaam bij niet-specifieke ontstekingen. Het kan soms moeilijk zijn deze beelden te onderscheiden van die, waarbij atrophie en verbindweefseling optreedt na Röntgenbestraling.

Specifieke Ontstekingen

Bij enkele vormen van ontsteking worden in het lichaam reacties gezien, waarbij de histologische beelden typeerend kunnen zijn voor de verwekker die in het spel is. Het is gebruikelijk hierbij te spreken van specifieke ontstekingen. Hoewel het onderscheid in specifieke en niet-specifieke ontstekingen niet scherp meer kan worden aangehouden, verdient het uit praktische overwegingen toch aanbeveling aan deze indeeling vast te houden.

Men rekent tot de specifieke ontstekingen:

Tuberculose

Syphilis

Lepra

terwijl het op morphologische gronden mogelijk is ook
de Ziekte van BESNIER-BOECK

hierbij te bespreken.

Tuberculose

De tuberculeuse ontsteking van de lymphklieren kan van tweeërlei aard zijn:

1. Productief, met sterke woekeringen van epitheloïde cellen en relatief geringe verkazing. De hierbij ontstane tuberkels kunnen in de loop van het proces onderling samenvloeien, en conglomeraattuberkels vormen. Histologisch kan de klier geheel doorzaaid zijn met tuberkels en epitheloïde cellen, zoodat van het oorspronkelijke lymphklierweefsel niets terug te kennen is. Reuscellen van LANGHANS worden steeds gevonden.
2. Exsudatief, beginnend met een hyperplastisch beeld door toeneming van lymphoïde cellen, waarbij nog slechts weinig epitheloïde cellen worden gezien. Hierbij kan snel verkazing en verweeking optreden, somtijds met ophooping van polynucleaire leucocyten. Het is deze vorm, die in de beginstadia soms als een banale lymphadenitis kan imponeren. In de wand van de door verweeking ontstane holten, wordt steeds tuberculeus granulatiweefsel gevonden, met epitheloïde cellen, meestal in palissadestand, en vele reuscellen van LANGHANS.

Naast deze beide vormen, die niet altijd streng te scheiden zijn, worden meer chronisch verlopende vormen gevonden, met meer bindweefselvorming, gepaard gaande en slechts geringe verkazing.

Bij al deze beelden is typeerend het optreden van epitheloïde cellen, al of niet in syncytiaal verband, met vorming van Reuscellen van LANGHANS. Deze epitheloïde cellen, die overigens een verre van epitheliaal karakter bezitten, hebben een langgerekte, ovale kern, met fijne structuur, en weinig chromatine. De reuscellen van LANGHANS zijn gekenmerkt door de typische rangschikking der kernen in krans- of hoefijzervorm.

Syphilis

De hierbij in de lymphklier optredende ontstekingen kunnen een zeer polymorph karakter dragen, zoodat de specificiteit meer in de pathogenese, dan in het histologische beeld is gelegen. In de lymphklieren, die ontstoken geraken in het regionale gebied van een primair-affect, is opvallend: een sterke woekering van het reticulum in de sinus, en een in-

filtratie van het weefsel met vele plasmacellen en enkele polynucleaire lymphocyten. Necrosehaarden worden hierbij slechts uiterst zelden aangetroffen.

De lymphklierzwellingen in het secundaire stadium vertoonen geen kenmerkend histologisch beeld; toeneming van plasmacellen wordt ook hier vaak gezien. Het voorkomen van tertiaire luetische afwijkingen in perifere lymphklieren, met vorming van gummata, is uitermate zeldzaam. De beelden die bij het gumma worden gezien zijn soms niet te onderscheiden van die, welke bij tuberculose met verkazing worden aangetroffen.

Lepra

De lymphklierafwijkingen bij lepra dragen een nodeus karakter, soms gelijkend op tuberculeuse ontstekingen. De aanwezigheid van een groot aantal zuurvaste bacillen, tezamen met de klinische gegevens, maken de diagnose mogelijk. Ook hier zijn de afwijkingen, indien aanwezig in de lymphklieren, geheel ondergeschikt aan de afwijkingen die in de huid en andere organen worden gevonden.

Ziekte van BESNIER-BOECK

Het histologische beeld in de lymphklieren bij deze aandoening wordt gekenmerkt door tuberkelvorming van epitheloide cellen, zelden met reuscelvorming. Exsudatieve verschijnselen worden zelden gevonden. Verkazing wordt nooit gezien. Het is vaak zeer moeilijk, zoo niet onmogelijk, de hierbij gevonden beelden te onderscheiden van die welke bij de productieve tuberculose worden gezien. Slechts de klinische gegevens kunnen de diagnose mogelijk maken. Op het vraagstuk der pathogenese van deze ziekte wordt hier niet nader ingegaan.

Metastatische Tumoren

Behalve door locale infiltratieve groei heeft de verspreiding van maligne tumoren plaats langs de lymphbanen of de bloedvaten. De epitheliale maligne tumoren metastaseeren meestal via de lymphstroom. Hiermede geraken de carcinoomcellen in de regionale lymphklieren, en worden daar het eerst vastgehouden in de randsinus. Vandaaruit kunnen de tumorcellen doorgroeien in de lymphklier en deze tenslotte geheel doorwoekeren.

De aanwezigheid van tumorcellen in de lymphklier kan aanleiding geven tot een reactieve hyperplasie. Het is van belang deze mogelijkheid voor oogen te houden bij het gebruik van de punctietechniek. Het is denkbaar, dat bij de punctie van een door tumormetastase veroorzaakte lymphklierzwelling, waarbij het tumorweefsel nog slechts een kleine plaats inneemt, in het punctaat een hyperplastisch beeld wordt gevonden, zonder

tumorcellen. Een dergelijk beeld kan een versche metastase dus nooit uitsluiten.

In het histologische preparaat is een metastatische tumorwoekering in de lymphklier meestal gemakkelijk te herkennen. In den regel wordt hierbij hetzelfde type gezien als de primaire tumor. Toch is het vooral bij verdere metastaseering mogelijk, dat het type van de tumor gaat afwijken van dat van het primaire gezwel.

Bij het beoordeelen van carcinoom-metastasen in de lymphklieren, worden de volgende criteria in acht genomen; het volkomen atypische beeld, met epitheliaal karakter, van het tumorweefsel, in vergelijking met het normale lymphklierweefsel; de infiltrerende groei, waardoor vaak de kapsel wordt doorwoerd; de sterke polymorphie, zoowel van de kernen, als van het protoplasma der cellen, tezamen met het optreden van een aantal, soms atypische, mitosen.

II. PRIMAIRE AANDOENINGEN

Zoals reeds werd vermeld kunnen primaire maligne lymphklier-aandoeningen, waarbij een onbegrensde woekering van het reticulum op de voorgrond staat, worden beschouwd als Reticulosen of Reticulo-endotheliosen. Reeds door LETTERER (1924), en later door PULLINGER; E. L. POTTER, en anderen is erop gewezen, dat de term Reticulo-endotheliosen beter kan worden vervangen door Reticulosen, omdat daarmee ook de gevarieerde beelden, die teruggaan op het ongedifferentieerde reticulum, kunnen worden samengevat. De literatuur over deze aandoeningen is niet in een kort bestek samen te vatten. Tallooze malen is getracht indeelingen op te stellen, waarmee deze ziekten in één nosologisch systeem kunnen worden samengebracht, en met de aandoeningen van de overige haemopoietische organen kunnen worden vergeleken. WALLHAUSER (1933) gaf een overzicht van niet minder dan 14 van dergelijke indeelingen. Later hebben ROBB-SMITH; CALLENDAR; HEILMEYER; RÖSSLE; GALL en MALLORY, weer nieuwe systemen naar voren gebracht. In de Vereenigde Staten wordt de studie van de primaire lymphklier-aandoeningen, — daar algemeen aangeduid als „Malignant Lymphoma” — gecentraliseerd in de Lymphatic Tumor Registry, een onderdeel van de American Registry of Pathology. Ook in Engeland bestaan dergelijke centra (Oxford Lymph Node Registry). Deze hebben weer ieder hun eigen indeeling en nomenclatuur.

In den loop der jaren zijn van deze groep van aandoeningen een aantal afgescheiden, waarvan het histologische beeld thans vrij goed omschreven kan worden. De nomenclatuur der verschillende aandoeningen vindt echter nog steeds wijziging. Er is in het volgende getracht een kort overzicht te geven van de pathologische anatomie van deze aandoeningen, en

daaraan de namen te geven die thans het meest gebruikelijk zijn. Onder de Reticulosen (in engeren zin) zullen dan de nog niet duidelijk te classificeeren beelden worden samengevat.

Ziekte van HODGKIN (Lymphogranuloma Malignum)

Kenmerkend voor het beeld van de lymphklier bij deze aandoening, is het verdwijnen van de normale histologische structuur, partieel of totaal door diffuse woekering van reticulumcellen, vermeerdering van bindweefsel, optreden van Reuscellen van STERNBERG, en soms toename van eosinophile leucocyten en plasmacellen. Polynucleaire leucocyten worden steeds gevonden. De hoeveelheid lymphocyten neemt af. Het geheele beeld maakt, bij oppervlakkige beschouwing, den indruk granulatiweefsel te zijn, reden waarom de aetiologie vaak in de richting van een ontstekingsproces wordt gezocht. Zelfs de meest typische gevallen kunnen een groote verscheidenheid van beelden vertoonen, zoodat begrijpelijk wordt dat men de aandoening in verschillende groepen heeft onderverdeeld. Zoo spreken vele Amerikaansche schrijvers van

HODGKIN Granuloma

HODGKIN Lymphoma

HODGKIN Sarcoma

naar gelang meer het beeld van granulatiweefsel, reticulose of sarcoom overheerscht. Dit onderscheid werkt verwarrend, omdat het meestal verschillende fasen van hetzelfde proces betreft, en deze fasen elkaar bij dezelfde patient kunnen opvolgen. Het lijkt daarom niet gewenscht deze verdere indeeling door te voeren. Wel is duidelijk geworden, dat overgangen van de ziekte van HODGKIN naar het Lymphosarcoom en het Retothelsarcoom mogelijk zijn, (HERBUT, MILLER, en ERF 1945).

Het is vooral de woekering van het reticulum, die het histologische beeld typeerend maken. De reticulumcellen nemen toe in grootte, het protoplasma zwelt, met opzijdringen van de lymphocyten, zoodat ze in de coupes als groote lichte cellen imponeeren. De kernen nemen eveneens toe in grootte. Vaak treft men cellen aan met twee kernen, die als in elkaars spiegelbeeld gelegen zijn. Alle stadia worden gezien tusschen de gewone reticulumcel, en de reuscellen van STERNBERG.

DOROTHY REED (1902), naar wie de reuscellen ook worden genoemd, nam aan dat deze van reticulair oorsprong zijn. In het histologische beeld bevatten de reuscellen 3—8 kernen, die in het midden van de cel, over elkaar heen gelegen zijn. E. L. POTTER (1935) wijst erop, dat het in histologische praeparaten niet met zekerheid is uit te maken, of de kernen geheel los liggen, dan wel onderling verbonden zijn. Zij is van meening, dat het beeld verklaard wordt door zeer sterke lobbing van de kern, en dat de verschillende deelen niet los liggen zooals bij de reuscellen van

LANGHANS. De bevindingen bij de klierpunctie geven steun aan deze opvatting.

Het meest typeerende voor de reuscellen en hun voorstadia, is het voorkomen van groote, grillig gevormde nucleoli. Volgens POTTER, die een uitvoerige studie maakte over het voorkomen van deze cellen bij de ziekte van HODGKIN en andere lymphklier-aandoeningen, worden ze nergens anders aangetroffen dan bij deze ziekte, en zouden ze daarom typeerend voor de ziekte van HODGKIN mogen worden genoemd.

In de stadia waarin het beeld van de ziekte duidelijk is, worden niet zelden necrose-haarden in de klier gevonden. In latere stadia ziet men steeds hyalinisatie van het gewoekerde bindweefsel optreden, terwijl tijdens perioden van regressie, en na bestraling de vorming van bindweefsel overheerscht.

Mycosis Fungoides

Bij de mycosis fungoides, die in de klassiek verloopende gevallen getypeerd wordt door de daarbij voorkomende huidafwijkingen, vertoonen de perifere lymphklieren, indien het ziekteproces daarin aanwezig is, een beeld dat vaak moeilijk te onderscheiden is van de ziekte van HODGKIN. Er zou een minder gevarieerd celbeeld bij worden gezien, doch een zeer polymorphe woekering van het reticulum. Reuscellen, die op die van STERNBERG gelijken, zijn zeldzaam. Indien zij voorkomen zijn zij groot, en de kern weinig gelobd. Door DEELMAN, NIENHUIS en anderen is gewezen op de eigenaardige vaatprocessen die bij deze aandoening voorkomen. In de lymphklieren is dit, door de afwezigheid van grootere bloedvaten, minder duidelijk.

Lymphoblastoma Folliculare

Deze, door BRILL, BAEHR en ROSENTHAL in 1925 beschreven, aandoening, wordt gekenmerkt door een sterke hypertrophie en hyperplasie van de kiemcentra, waardoor een zeer karakteristiek beeld ontstaat. In ons land is door SALM een uitvoerige beschrijving van deze ziekte gegeven. Aanvankelijk gelocaliseerd, gaat de aandoening uiteindelijk over in een lymphosarcoom.

In de beginstadia kan het moeilijk zijn de vergroote follikels te onderscheiden van normale of licht vergroote kiemcentra. Door SALM is erop gewezen dat het verschil tusschen reticulumcellen en lymphoblasten bij deze aandoeningen minder duidelijk is dan bij de normale kiemcentra, terwijl de lymphocytenwal er omheen minder dicht is.

Reticulosen (in engeren zin)

Zooals reeds eerder werd vermeld, omvat het begrip Reticulose, opge-

vat in engeren zin, een groep van aandoeningen, waarbij een woekering van het reticulum op de voorgrond treedt, en waarbij duidelijke ontstekingsverschijnselen en kenmerken van echte tumorvorming ontbreken, terwijl de morphologische beelden niet kunnen worden gerangschikt onder de thans geclassificeerde aandoeningen. In ons land zijn vooral door DEELMAN uitvoerige beschouwingen gewijd aan de plaats van deze reticulosen in het nosologische systeem, terwijl SNAPPER (1938), van CREVELD en ter POORTEN, van BUCHEM en BOTMAN mededeelingen over de klinische verschijnselen bij deze ziekten het licht deden zien. Een overzicht van de reeds zeer omvangrijke literatuur over deze groep van aandoeningen is onlangs gegeven door P. CAZAL (1946), die ze samenvat onder de naam „Reticulose histiomonocytaire”. In dit werk wordt van alle tot nu toe beschreven gevallen een korte analyse gegeven.

Hoewel de klinische verschijnselen bij de reticulosen een zeer veelzijdig aspect vertoonen, wettigen de histologische beelden toch ze in één groep samen te vatten. Op de voorgrond staat steeds een min of meer homogene woekering van elementen uit het reticulum, terwijl voorts de neiging bestaat tot generaliseering van het proces. Bij de woekering van het reticulum in de lymphklieren kunnen beelden overheerschen, waarbij de folliculaire structuur min of meer behouden blijft (DEELMAN, 1947), anderszids kan meer de woekering van het reticulum in de sinus op de voorgrond treden. Door ROBB-SMITH is op grond van dit verschil in morphologisch aspect een zeer uitgewerkte indeeling van de reticulosen gegeven, die echter voor de practijk zijn waarde niet heeft bewezen. Het kan wel als vaststaand worden aangenomen, dat de verschillende vormen in elkaar kunnen overgaan, en dat het histologische aspect kan wisselen met de verschillende fasen van het ziekteproces. Er zijn overgangen beschreven tusschen de reticulosen en de monocytenucleaemie (type SCHILLING), de ziekte van HODGKIN, erythroblastosen, en de retiotheelsarcomen.

Voorals bij kinderen zijn een aantal gevallen beschreven, die gepaard gingen met koorts, en waarbij het verband met infectieuze processen zeer waarschijnlijk lijkt. (LETTERER, SIWE, van CREVELD en ter POORTEN). Over de aetiologie van deze ziekten is echter niets met zekerheid bekend. De diagnose van de reticulosen berust geheel op morphologische gegevens.

Retiotheelsarcomen (Reticulum-sarcomen)

Uit de groote groep der „Lymphosarcomen”, een verzamelnaam, waarmede vroeger alle maligne primaire woekeringen van de lymphklieren, met uitzondering van de ziekte van HODGKIN en de lymphatische leucemie werden samengevat, zijn in de laatste decennia een aantal tumoren afgescheiden, waarbij als weefsel van oorsprong het reticulum moet worden aangenomen. Uitgaande van een weefsel, dat normaal reeds multi-

potente eigenschappen bezit, en zich in verschillende richtingen kan differentieëren, is het begrijpelijk, dat deze tumoren een zeer gevarieerd aspect zullen vertoonen, en groote neiging tot generaliseering. De meeste dezer tumoren, hebben een grootcellig aspect, met verdwijnen van de normale structuur van de klier, en vele mitosen. Doorgroei van de kapsel en woekering in de omgeving wordt meestal gezien. Zij beginnen vaak gelocaliseerd in een geheele lymphkliergroep, opvallend vaak in de bovenste lichaamshelft gelegen. In latere stadia treden ook op meer verwijderde plaatsen woekeringen op, waarbij het moeilijk is uit te maken, of hier sprake is van echte metastaseering, of van een op meerdere plaatsen gelocaliseerde aanleg van de tumor. Ten slotte kan ook een uitzaaiing in de bloedbaan plaats vinden, met optreden van abnormale cellen in het bloed.

Het zeer gevarieerde aspect van deze tumoren, naar gelang de meer of mindere differentiatie van het reticulum, heeft aanleiding gegeven, tot vele pogingen hierin eenige systematiek te brengen. OBERLING verdeelt deze tumoren in ongedifferentieerde of embryonale reticulumsarcomen, zonder vorming van fibrillen en zonder differentieeringstendenz der elementen, en gedifferentieerde reticulumsarcomen, waarbij de cellen groote gelijkenis vertoonen met de reticulumcellen in de normale lymphklieren, en vezels worden gevormd.

Door RÖSSLE en ROULET is aan deze tumoren de naam retotheelsarcomen gegeven, om uit te laten komen, dat ook het endotheel van de sinus aan de vorming der tumoren meedoet. Er werd reeds op gewezen, dat embryologisch en histologisch geen onderscheid kan worden gemaakt tusschen sinus-endotheelcellen en reticulumcellen, zoodat de oorspronkelijke naam van OBERLING meer aanbeveling verdient. De naam retotheelsarcoom heeft echter algemeen ingang gevonden.

RÖSSLE en ROULET onderscheiden bij de retotheelsarcomen:

- onrijpe cellulaire vormen
- rijpere vormen met vorming van fibrillen
- gemengde vormen.

De OLIVEIRA (1937) deelt deze tumoren weer verder in, naar hun aspect, overeenkomende met de fasen in de ontwikkeling van het reticulum, waarbij door reticuline-kleuringen de vorming van fibrillen wordt nagegaan. Hij komt tot zes groepen:

1. Cytoplasmatisch, syncytiaal, afibrillair (embryonaal, weinig gedifferentieerd).
2. Cytoplasmatisch syncytiaal fibrillair.
3. Fibro-reticulo syncytiaal.
4. Fibro-cellulair gedifferentieerd.

5. Overgangsvormen met lymphosarcomen en myelosarcomen, met optreden van haemopoietische differentiatie.
6. Polymorphcellige vormen.

Differentiatie van deze vormen, met de sarcomateuse beelden bij de ziekte van HODGKIN is zeer moeilijk.

Het is duidelijk dat het stellen van de diagnose retotheelsarcoom soms met groote moeilijkheden gepaard zal gaan, en dat hiervoor een groote histologische ervaring vereischt wordt.

Lymphosarcoom

Naast de sarcomen van het reticulum komen sarcomen voor van de losse cellen in de lymphklieren. Vroeger vatte men deze samen onder de naam Lymphosarcomatose (KUNDRAT). Men kan hierbij twee vormen onderscheiden, het lymphocytair type, en het lymphoblastisch type.

Histologisch is het beeld bij het lymphocytair type gekenmerkt door een volkomen doorwoekering van de geheele lymphklier met lymphocyten en verdwijnen van de normale structuur, waardoor een zeer eentonig aspect ontstaat. Ook door en buiten de kapsel worden woekeringen van lymphocyten gezien. Bij nauwkeurige beschouwing worden niet zelden mitosen gevonden (N. CHANDLER FOOT).

Bij het lymphoblastisch type zijn de cellen grootter, en gelijkend op de lymphoblasten die normaal in de lymphklier voorkomen. Het is zeer moeilijk, zoo niet onmogelijk om deze laatste vorm te onderscheiden van de ongedifferentieerde vormen van de reticulumsarcomen, en waarschijnlijk moeten beide als identiek worden beschouwd.

Indien het lymphoblastoma folliculaire in het eindstadium overgaat in een lymphosarcoom, ontstaat vooral dit type, het lymphoblastisch type.

De lymphosarcomen onderscheiden zich van echte sarcomen, door hun neiging tot gegeneraliseerd optreden, zonder dat van echte metastaseering kan worden gesproken.

Leucaemie

Bij de lymphatische leucaemie worden in de lymphklier dezelfde beelden gezien als bij het kleincellig lymphosarcoom. Er zijn enkele kleine histologische verschillen op te merken: het beeld is soms iets minder eentonig door het optreden van jongere lymphocyten tusschen de oudere vormen door, en door een iets wolkig aspect, mogelijk berustend op sterkere ophooping van lymphocyten, in de uitgezette sinus, alvorens deze de lymphklier verlaten. Doorwoekering van de kapsel is hier geen regel. Met zekerheid kan aan het histologisch beeld echter geen onderscheid worden gemaakt, tusschen de lymphosarcomen en de lymphatische leucaemie. Het bloedbeeld alleen geeft hier zekerheid.

Bij de myeloïde leucaemie zijn de lymfklieren meestal niet sterk gezwollen. In de coupes vindt men echter een sterke myeloïde metaplasie, waarbij de sinus en de bloedvaten volgepropt zijn met myeloïde elementen. Dit kan zoo sterk zijn, dat de praëexistente structuur van de klier grootendeels verloren gaat.

Deze myeloïde metaplasie kan bij toxische diphterie, vooral bij kinderen eveneens in de lymfklieren worden gevonden, doch draagt dan een minder sterk uitgesproken karakter, zoodat de structuur van de lymfklier meestal nog terug te kennen is.

HOOFDSTUK IV

DE CLINISCHE DIAGNOSTIEK VAN PERIFERE LYMPHKLIERZWELLINGEN

De functies der lymphklieren brengen mede, dat bij tal van aandoeningen, die niet primair hun oorsprong vinden in het lymphoïde weefsel, door reactie (ontsteking), of door verhooging der functioneele activiteit (hyperplasie), zwellingen van de klieren zullen ontstaan. Daarnaast zijn er lymphklierzwellingen, die, zooals in het voorgaande hoofdstuk werd aangegeven, ontstaan door pathologische processen, waarvan de oorsprong primair in het lymphoïde weefsel zelf gelegen is. Het zijn juist deze gevallen, die onderling groote gelijkenis zullen vertonen in hun klinische verschijningsvorm, en aldus aanleiding kunnen geven tot diagnostische moeilijkheden. Tenslotte zullen metastasen van maligne tumoren door reactie van het lymphklierweefsel, en door eigen groei van het tumorweefsel een zwelling van de lymphklier kunnen veroorzaken.

Dat het stellen van een diagnose bij al deze aandoeningen met enkel klinische middelen niet steeds mogelijk zal zijn, behoeft geen betoog. Toch kan vaak een volledig klinisch onderzoek zeer waardevolle gegevens verstrekken, en het lijkt daarom gewenscht, waar het hier geldt de bestudeering van een nieuwe klinische methodiek, eerst een overzicht te geven van de klinische diagnostiek en differentiaaldiagnostiek bij perifere lymphklierzwellingen. Tevens zal het noodzakelijk zijn vast te stellen welke aandoeningen met de ons ten dienste staande klinische middelen wel, en welke zeker niet kunnen worden gediagnostiseerd. Indien zou kunnen worden aangetoond, dat men juist bij deze laatste aandoeningen door de lymphklierpunctie wel tot een diagnose zou kunnen komen, dan zou dit een belangrijke factor zijn bij de waardebepaling van deze methode voor de practijk.

Men kan de ziekten, die gepaard gaan met zwellingen der perifere lymphklieren als klinisch symptoom, op verschillende wijzen indeelen. Een rangschikking, welke alleen uitgaat van de patholoog-anatomische afwijkingen, is in de kliniek niet goed bruikbaar, omdat de klinische symptomen bij velerlei aandoeningen parallel kunnen loopen. Ook zou men onderscheid kunnen maken tusschen ziekten, waarbij de zwellingen der

lymphklieren bij het onderzoek de voornaamste afwijking zijn, en ziekten, waarbij de lymphklierzwellingen als een bijkomstig symptoom worden opgemerkt. Deze indeeling is echter vrij arbitrair, omdat de waarde welke door den onderzoeker aan de lymphklierzwelling wordt gehecht, hierbij een zeer individueele factor vormt, en de buiten de lymphklier gelegen oorzakelijke momenten vaak niet direct duidelijk zijn. Beter lijkt het daarom, bij de indeeling der aandoeningen van de lymphklieren zooveel mogelijk de aetiologische momenten te doen gelden, en tevens de klinische verschijningsvorm als bepalende factor in aanmerking te nemen. Aldus zouden de aandoeningen van de perifere lymphklieren in vier groepen kunnen worden gerangschikt, waarbij niet uit het oog mag worden verloren, dat zooals bij iedere indeeling van heterogene aandoeningen, ook tegen deze classificatie menig bezwaar kan worden ingebracht, en dat overgangen tusschen deze vier groepeeringsmogelijk zijn. Voor de praktijk kan de volgende rangschikking echter ongetwijfeld van waarde zijn.

I. LYMPHKLIERZWELLINGEN VAN BENIGEN AARD, ZONDER KENMERKEN VAN ONTSTEEKING:

Lymphatische Diathese

Hyperplasiën door intoxicaties

Hyperplasiën door immunologische processen

II. LYMPHKLIERZWELLINGEN DOOR ONTSTEEKINGEN

Regionale lymphklierzwellingen door ontstekingen van huid en slijmvliezen.

Lymphklierzwellingen bij infectieziekten:

Diphtherie

Scarlatina

Rubeola

Variola

Tularaemie

Anthrax

Brucellosen

Mononucleosis infectiosa

Tropische ziekten

Lymphklierzwellingen door specifieke ontstekingen:

Tuberculose

Syphilis

Lepa

Ziekte van BESNIER-BOECK

Lymphklierzwellingen bij rheumatische aandoeningen

Ziekte van CHAUFFARD-STILL

Lymphklierzwellingen bij chronische huidaandoeningen

III. LYMPHKLIERZWELLINGEN DOOR PRIMAIRE MALIGNE AANDOENINGEN VAN HET LYMPHOÏDE SYSTEEM:

Ziekte van HODGKIN
Mycosis Fungoides
Lymphoblastoma folliculare
Reticulosen
Retothoelsarcomen
Lymphosarcomen
Leucaemie

IV. LYMPHKLIERZWELLINGEN DOOR METASTATISCHE TUMOREN.

DE ANAMNESE EN HET ONDERZOEK

Bij een patient, die lijdende is aan een ziekte, waarbij als een der symptomen zwellingen van de lymphklieren optreden, zal bij het opnemen van de anamnese en het verrichten van het onderzoek steeds op de volgende punten gelet moeten worden:

Anamnese

Ontstaanswijze van de lymphklierzwelling:

- 1) Spontaan, of duidelijk verband houdende met een infectie, intoxicatie of reeds bestaande ziekte. Hierbij worde steeds gevraagd naar kortgeleden doorgemaakte vaccinaties.
- 2) Localisatie: Uitsluitend plaatselijk
Primair gegeneraliseerd
Secundaire uitbreiding in de omgeving

Verloop: Secundair gegeneraliseerd.

Stationnair

Snelle groei

Spontane regressies, recidieven

Toestand van de bovenliggende huid

Pijnlijkheid

Verettering, fistelvorming

Reeds ingestelde therapie:

Bestraling, chemotherapie, chirurgische ingreep.

Onderzoek

- 1) Plaats of plaatsen van de lymphklierzwellingen.
Onderzoek in het regionale stroomgebied naar eventueele porte d'entrée (infectie, tumor)
- 2) Grootte en vorm der zwelling:
Is de vorm der lymphklier behouden?
Glad of knobbelig

- 3) Consistentie: week, vast, hard
fluctuatie
- 4) Verhouding tot de omgeving:
Vergroeid of niet met de huid
met de omgeving
met de onderlaag
- 5) Toestand van de huid ter plaatse:
Normaal
Erytheem
Oedeem
Atrophie
Pigmentaties, litteekens
Fistelvorming
- 6) Pijnlijkheid, spontaan of bij palpatie

De palpatie van gezwollen lymphklieren wordt zeer vergemakkelijkt, indien dit kan geschieden ten opzichte van een vasten onderlaag of omgeving. Hiertoe worden aan de hals bepaalde spiergroepen aangespannen, door draaien van het hoofd, en wegdrukken of opheffen van de kin. De palpatie van de klieren in de oksel geschiedt eerst, door de arm gestrekt naast het lichaam te houden. Hoog in de oksel kunnen dan zelfs kleine klierzwellingen gemakkelijk tegen de beenige borstwand worden gepalpeerd. Door de arm omhoog te doen heffen kunnen klierzwellingen voor en achter in de okselholte gemakkelijk worden gevoeld. De palpatie van lymphklierzwellingen in de liezen biedt meestal geen moeilijkheden. Slechts bij sterke oedemen of adipositas is het soms niet mogelijk zekerheid te verkrijgen over het al of niet aanwezig zijn van vergroote klieren in dit gebied.

DE LYMPHKLIEREN BIJ PATHOLOGISCHE TOESTANDEN

I. Lymphklierzwellingen van benignen aard, zonder kenmerken van ontsteking

Lymphatische Diathese

Hoewel de lymphatische diathese een weinig scherp omschreven begrip is, dat vatbaar is voor ernstige critiek, wordt het bestaan ervan bij kinderen toch door vele ervaren clinici aangenomen (POTAIN; CZERNY). Er wordt onder verstaan een in de constitutie gelegen functioneele minderwaardigheid van het lymphatische apparaat, welke tot uiting komt in langdurig bestaande vergrootingen van de lymphklieren. Het is niet met zekerheid uitgemaakt, of de hyperplasie, welke in deze klieren

wordt gevonden een gevolg is van chronische prikkelingen, of een uiting van verhoogde vatbaarheid voor infecties.

De lymphklieren zijn klein en week, losliggend, en niet pijnlijk. Zij kunnen vooral aan de hals, voor en achter de M. sterno-cleido-mastoideus gemakkelijk gevonden worden, en zijn steeds ook aanwezig in oksels en liezen.

Hyperplasiën door intoxicaties

De intoxicatie door benzol neemt hierbij de voornaamste plaats in. Reeds lang is bekend, dat bij chronische prikkeling door benzol ernstige afwijkingen in het geheele haemopoietische apparaat kunnen ontstaan, en dat speciaal ook het lymphoïde weefsel voor deze invloeden zeer gevoelig is. (LIGNAC, experimenteele lymphosarcomen en leucaemiën). Bij de beschrijving der clinische verschijnselen van de chronische benzolintoxicaties, is aan het voorkomen van gezwollen lymphklieren zelden aandacht besteed. In ons land werden door BERINSOHN sedert 1939 in Amsterdam niet minder dan 83 gevallen van benzol-intoxicaties gezien, en zeer uitvoerig onderzocht. Bij 32 dezer gevallen werden door hem gezwollen lymphklieren gevonden, op verschillende plaatsen gelocaliseerd, waarbij opvallend vaak de epitrochleaire klieren waren aangedaan¹⁾. Na het beeindigen van de inwerking der benzol verdwenen deze klierzwellingen weer. De klieren werden tot kersgroot, en bleven steeds los van huid en onderlaag. Het kan zijn nut hebben bij het voorkomen van onbegrepen lymphklierzwellingen de mogelijkheid van een benzol-intoxicatie te overwegen.

Hyperplasiën door immunologische processen

Zooals bij de bespreking van de physiologie der lymphklieren werd vermeld, is uit de proefnemingen van EHRICH en HARRIS en hun medewerkers gebleken, dat bij het vormen van antistoffen in de lymphklier hyperplastische processen optreden, die gepaard gaan met aanzienlijke vergrootingen van de lymphklier. Het ligt voor de hand deze proeven in verband te brengen met de lymphklierzwellingen, die niet zelden worden gevonden na vaccinaties, bij serumziekte, en soms tijdens of in aansluiting aan infectieziekten, waarbij ongetwijfeld immunologische processen in het spel zijn. Hoewel hierover nog slechts weinig zekere gegevens bekend zijn, kan hierin wellicht een verklaring worden gevonden voor een aantal gevallen, waarbij, bij overigens geheel gezonde personen, vluchtig optredende multiële lymphklierzwellingen worden gezien. In enkele gevallen, waarbij deze klierzwellingen konden worden gepuncteerd werd slechts een hyperplastisch beeld in het punctaat gezien.

¹⁾ Mondelinge mededeeling aan den schrijver.

II. Lymphklierzwellingen door ontstekingen

Regionale lymphklierzwellingen door ontstekingen van huid en slijmvliezen

Ontstekingen van huid en slijmvliezen zijn de meest voorkomende oorzaak van het optreden van regionale lymphklierzwellingen.

In de acute stadia zijn de klieren pijnlijk, zoowel spontaan als bij druk, terwijl de huid erboven rood en geïnfiltreerd kan zijn. Perilymphadenitis en infiltraatvorming is hierbij geen zeldzaamheid. In ernstige gevallen kan verettering en abscesvorming optreden.

Het klinische aspect van deze acute lymphklierzwellingen is niet typeerend voor de verwekker der ontsteking. Bacteriologisch onderzoek van de porte d'entrée of, bij verweking, van de pus uit de lymphklier, zal hier slechts zekerheid kunnen geven. Indien duidelijke lymphangitis bestaat is het aan de extremiteiten meestal niet moeilijk de porte d'entrée te vinden. Bij acute lymphklierzwellingen aan de hals zal steeds de neuskeelholte moeten worden onderzocht, waarbij ook het gebit niet mag worden vergeten, terwijl bij zwellingen van de occipitale klieren, het behaarde hoofd bij het onderzoek moet worden betrokken.

Bij het teruggaan van het ontstekingsproces nemen de klieren in omvang af, terwijl de consistentie vaster wordt. Door sterke bindweefselvorming kunnen sommige klieren licht vergroot en palpabel blijven. Vooral in de liezen worden vaak dergelijke, iets vergroote kliertjes gevonden, als resttoestanden van infecties aan de onderste extremiteiten.

Indien de ontstekingsprikkel langeren tijd blijft bestaan heeft de lymphklierzwelling een meer chronisch verloop. De sterke pijnlijkheid verdwijnt, en de perilymphadenitis gaat terug. De zwelling kan echter nog langen tijd blijven bestaan, waardoor de differentiaaldiagnose met andere lymphklieraandoeningen zeer moeilijk kan worden. In het algemeen is de diagnose van een lymphadenitis door banale infecties, alleen reeds op klinische gronden, gemakkelijk te stellen.

Lymphklierzwellingen bij infectieziekten

Bij de meeste acute infectieziekten zijn de daarbij optredende lymphklierzwellingen voor het stellen van de diagnose van ondergeschikt belang.

Bij de ziekten, die gepaard gaan met exanthemen of andere huidverschijnselen, worden meestal gegeneraliseerde lymphklierzwellingen gezien. De ziekten waarbij een ontsteking van mond- of keelslijmvlies op de voorgrond treedt, zullen zwellingen te zien geven van de regionale klieren aan de hals. Zeer duidelijk is dit het geval bij de *diphtherie*, waarbij niet zelden sterke zwellingen van alle hals-lymphklieren worden gezien.

Bij de *rubcola* komen karakteristieke multipele lymphklierzwellingen

voor, hoofdzakelijk aan de achterzijde van de hals. Zij kunnen snel ontstaan, zijn niet pijnlijk, en worden zelden grooter dan boongroot. De huidafwijkingen bij *pokken* kunnen door de daarbij optredende veretteringen sterke zwellingen van de lymphklieren veroorzaken, die echter niet een, voor deze ziekte typeerend aspect vertoonen.

In sommige gevallen van *tularaemie* is het voorkomen van gegeneraliseerde lymphklierzwellingen beschreven, zonder dat een primaire haard kon worden opgemerkt. Deze lymphklierzwellingen vertoonden hetzelfde beeld als bij de acute banale lymphadenitis. In den regel komen bij deze aandoening slechts regionale lymphklierzwellingen voor in aansluiting aan een ulcerous proces. Hetzelfde geldt voor de *anthrax*, waarbij sterke lymphangitis en pijnlijke lymphklierzwellingen worden gezien in het regionale gebied van de miltvuurcarbunkel.

Bij de *Brucellosis* is het voorkomen van lymphklierzwellingen geen constant verschijnsel. Volgens REIMANN zouden in 50% der gevallen multiële klierzwellingen worden gevonden.

De *Mononucleosis infectiosa* of klierkoorts van Pfeiffer, kenmerkt zich, zooals de naam reeds aangeeft, door het optreden van lymphklierzwellingen. Deze treden multipel op, en worden vooral achter de M. Sterno-cleido-mastoideus gevonden. De Lymphklieren blijven meestal klein, zijn gemakkelijk te palpeeren als losliggende boontjes, en zijn niet pijnlijk. Het optreden is vluchtig, en voor het stellen van de diagnose is de aanwezigheid van multiële lymphklierzwellingen dan ook geen constant symptoom. Door MINKENHOF, die een overzicht heeft gegeven van zijn bevindingen bij 159 klinisch geobserveerde gevallen, werden de lymphklierzwellingen slechts bij 50% der patienten gevonden. Het bloedbeeld kan de diagnose met zekerheid doen stellen, mits dit wordt onderzocht in een kenmerkende phase.

Het voorkomen van gezwollen lymphklieren bij *tropische ziekten* is een zoo veelvuldig aangetroffen verschijnsel, dat het de opzet van dit werk verre te buiten zou gaan, hiervan een volledig overzicht te geven.

Bij het *Lymphogranuloma inguinale* (NICOLAS-FAVRE) treden in het verloop van de ziekte lymphklierzwellingen op in de lies, zeer vaak eenzijdig, met sterke perilymphadenitis en sterke neiging tot verettering, waarbij multiële fistelopeningen kunnen worden gevormd. Het verloop is zeer chronisch.

Ook bij het *Ulcus molle* kunnen veretterende lymphklierzwellingen ontstaan, doch dit is geen regel. Slechts in de helft der gevallen worden hierbij lymphklierzwellingen gezien, en verettering met fistelvorming is betrekkelijk zeldzaam.

De *Bubonen-pest* kenmerkt zich door zeer sterke zwellingen van de

axillaire of inguinale klieren, meestal eenzijdig, en zeer pijnlijk. Er is steeds sterke perilymphadenitis, en verweking kan reeds na korten tijd optreden.

Lymphklierzwellingen door specifieke ontstekingen

Tuberculose

Van de perifere lymphklieren zijn het vooral de cervicale kliergroepen waarin de tuberculeuse ontsteking voorkomt. Slechts zelden wordt in de oksels een tuberculeuse lymphadenitis gevonden, en in de liezen komt dit vrijwel nooit voor.

Evenals bij de patholoog-anatomische indeeling kunnen ook klinisch twee vormen bij de tuberculeuse lymphadenitis worden onderscheiden: de verwekende en de niet-verwekende vormen, waartusschen alle overgangen mogelijk zijn. De tuberculeuse lymphadenitis kenmerkt zich door het chronische verloop, en door de betrekkelijk geringe pijnlijkheid. De zwellingen nemen slechts langzaam in grootte toe of blijven stationair. Dit kan een belangrijk differentiaal-diagnosticum zijn met de primaire maligne lymphklier-aandoeningen, waarbij doorgaans snellere groei optreedt.

De ontsteking blijft meestal beperkt tot een groep van lymphklieren, aan de hals zeer vaak de laterale, cervicale lymphklierketen. Opvallend vaak is de „tonsil-klier” bij het proces betrokken. Dit pleit voor de opvatting, dat de tuberculeuse lymphadenitis aan de hals vaak zijn porte d'entrée vindt in de tonsillen. In vele gevallen wordt dan ook in de tonsillen een tuberculeuse ontsteking gevonden. (zie GERLINGS, diss.).

Bij de vorm, die met verweking gepaard gaat, treedt sterke perilymphadenitis aanvankelijk op de voorgrond, zoodat bij de palpatie de indruk van een infiltraat wordt verkregen. Het locale beeld kan soms zeer moeilijk te onderscheiden zijn van een banale acute lymphadenitis met perilymphadenitis. Geleidelijk aan treedt verweking op, welke zich uit in een duidelijker wordende fluctuatie. Tenslotte komt het tot vorming van torpide fistels, waardoor de diagnose klinisch te stellen is.

Bij de niet-verwekende vorm worden in een gebied multiple kleinere lymphklierzwellingen gevonden, week-elastisch van consistentie, niet pijnlijk. Het kan zeer moeilijk zijn deze kleine zwellingen te onderscheiden van primaire maligne lymphklierzwellingen in het beginstadium. Het stationair blijven, en de vrij goede algemeene toestand kunnen pleiten voor een tuberculeus proces. Alleen met klinische middelen kan de diagnose echter zelden met zekerheid worden gesteld.

Volgens A. V. von FRISCH zouden de axillaire lymphklierzwellingen van tuberculeusen aard, steeds wijzen op een doorgemaakte tuberculeuse pleuritis.

Syphilis

In het primaire stadium zijn de lymphklieren in het regionale gebied van het primair-affect vergroot. In de meeste gevallen worden zij in de liezen gevonden. Zij voelen vast-elastisch aan, en worden in den regel niet meer dan boon- tot kersgroot. Ontstekingsverschijnselen van de bovenliggende huid ontbreken, en de palpatie is, behalve wanneer secundaire infectie is opgetreden, niet pijnlijk. Bij de genitale infectie is dubbelzijdige zwelling der lymphklieren regel. Bij de extragenitale primair-affecten worden meer éézijdige zwellingen aangetroffen. Verweeking treedt in de klieren niet op. De zwellingen kunnen meerdere maanden blijven bestaan, ook indien het primair-affect reeds is teruggegaan.

In het secundaire stadium treden gegeneraliseerde lymphklierzwellingen op, vooral aan de hals (laterale cervicale klieren en occipitale klieren) en aan de armen (epitrochleaire klieren en bicipitale klieren). De consistentie is vrij vast, de klieren zijn niet pijnlijk, en liggen geheel los, waardoor ze gemakkelijk onder de huid verschuifbaar zijn. In de sulcus bicipitalis kunnen, als resttoestanden van banale ontstekingen aan de handen, vaak kleine klierzwellingen worden gevonden. Zij kunnen niet als typeerend voor lues worden beschouwd. De diagnose is slechts met zekerheid te stellen op de anamnese en het serologisch onderzoek.

Vorming van gummata is in de perifere lymphklieren slechts uiterst zelden gevonden.

Lepra

De huidaandoeningen bij lepra gaan soms gepaard met zwellingen van de regionale lymphklieren. Deze kunnen tot duiveneigroot worden, doch behouden hun vorm. Door secundaire infectie kan verweeking optreden. Voor het stellen van de diagnose zijn bij lepra de lymphklierzwellingen echter van geheel ongeschikte beteekenis.

Ziekte van BESNIER-BOECK

Bij deze aandoening worden niet zelden zwellingen der perifere lymphklieren aangetroffen. Reeds door BESNIER (1889) en BOECK (1899) werden zwellingen beschreven van de epitrochleaire klieren. Ook de naam „Lymphogranulomatosis benigna” door SCHAUMANN aan deze ziekte gegeven, wijst op het betrokken zijn van het lymphatische stelsel bij dit ziekteproces.

PAUTRIER acht het optreden van lymphklierzwellingen bij de cutane vormen een zeer constant verschijnsel, doch wijst ook op de mogelijkheid van het voorkomen van lymphklierzwellingen als geïsoleerd symptoom. Er komen echter ook vele gevallen voor, waarbij iedere zwelling

van de perifere lymphklieren ontbreekt. Door SCHAUMANN is aangetoond, dat in macroscopisch normale lymphklieren bij microscopisch onderzoek duidelijke afwijkingen kunnen bestaan, zoodat de afwezigheid van palpabele lymphklierzwellingen nog niet uitsluit, dat het ziekteproces toch in de lymphklieren aanwezig is. SNAPPER wijst erop, dat bij deze aandoening gegeneraliseerde lymphklierzwellingen kunnen optreden.

Bij het onderzoek zal vooral moeten worden gezocht naar lymphklieren aan de arm (lgl. epitrochleares en lgl. cubitales), en aan de hals, waar alle ketens nauwkeurig moeten worden afgetast, omdat de klieren vaak zeer klein blijven. Opvallend vaak zijn de submandibulaire en submentale klieren aangedaan. De grootte kan zeer wisselen, van amandel- tot duiveneigroot. De consistentie is vrij vast, en de palpatie is niet pijnlijk. Verettering treedt nooit op. Steeds blijft de vorm van de lymphklier behouden. De klieren liggen los van huid en onderlaag, en vergroeien niet met de omgeving. Het verloop is zeer chronisch, en de zwellingen kunnen lang stationnair blijven.

Lymphklierzwellingen bij reumatische aandoeningen

Bij het acute rheuma is het optreden van lymphklierzwellingen een groote zeldzaamheid. Ook bij het primair chronische rheuma behooren lymphklierzwellingen niet tot het ziektebeeld. Bij de ziekte van CHAUFFARD-STILL daarentegen worden lymphklierzwellingen gevonden, welke niet uitsluitend gelegen zijn in het regionale gebied van de aangedane gewrichten. De voorkeursplaats is in de liezen, waar groote, pijnlijke klieren worden gevoeld, die niet veretteren, en niet met de omgeving vergroeien.

Lymphklierzwellingen bij chronische huidaandoeningen

Bij tal van huidaandoeningen kunnen, soms zeer aanzienlijke, zwellingen van de lymphklieren optreden. Bij de bespreking der pathologische anatomie werd reeds gewezen op de Réticulose lipomélanique van PAUTRIER, die bij chronische erythrodermieën kan worden gevonden. De lymphklierzwellingen zijn in den regel van secundair belang voor de diagnose.

III. *Lymphklierzwellingen door primaire maligne aandoeningen van het lymphoïde systeem:*

Ziekte van HODGKIN

Zwellingen van de perifere lymphklieren worden bij de ziekte van

HODGKIN, volgens de ervaring van de meeste clinici, in het overgrootste deel van de gevallen gevonden. In den regel is de zwelling van een of meer lymphklieren het eerste symptoom van de ziekte.

Localisatie:

Opvallend vaak zijn het de cervicale klieren waarin het ziekteproces het eerst tot uiting komt. RATKÓCZY vond bij zijn 64 gevallen, in 95% lymphklierzwellingen aan de hals. CHEVALLIER geeft geen getallen, doch spreekt van „la majorité des cas”. Bij onze eigen gevallen werden bij 30 van de 32 patienten zwellingen van de cervicale klieren aangetroffen.

Aan de hals manifesteert zich de ziekte vooral in de onderste cervicale klieren, tot supraclaviculair, en onder of achter de M. sterno-cleido-mastoideus. Ook de sub-axillaire klieren kunnen vergroot zijn. Slechts in de latere stadia worden ook zwellingen gevonden in de andere hals-lymphklieren (lgl. occipitales, mastoideae en parotideae). Aanvankelijk kan het proces geruimen tijd eenzijdig blijven. In latere stadia worden ook de klieren van de andere zijde meestal in het proces betrokken. In een beperkt aantal gevallen begint de ziekte met klierzwellingen in de oksels, en ook hier vaak ééNZijdig. Klierzwellingen in de liezen zijn in vroege stadia een uitzondering; in latere stadia kunnen zij echter niet zelden worden gevonden.

Ontstaanswijze:

De lymphklierzwellingen ontstaan meestal zeer geleidelijk. Aanvankelijk zijn het slechts een of twee lymphklieren die in grootte toenemen. De aandacht van de patient wordt erop gevestigd doordat de zwelling duidelijk voelbaar of zichtbaar wordt, en niet door pijn, want de zwellingen zijn geheel pijnloos.

In het verloop van het ziekteproces zwellen ook de klieren in de omgeving, zoodat uitwendig een knobbelige tumor zichtbaar wordt, die bepaalde bewegingen van den patient ernstig kan belemmeren. Voordat andere clinische verschijnselen als koorts, jeuk, miltzwelling tot uiting komen, kunnen de perifere lymphklieren reeds een belangrijke grootte hebben bereikt, zonder dat de algemeene toestand ernstig geleden heeft. Dit geleidelijke ontstaan van soms zeer grootte lymphklierpaketten, zonder pijn, en met lang bewaard blijven van een goede algemeene toestand, is min of meer typeerend voor de ziekte van HODGKIN.

Vorm en grootte:

De vorm van de lymphklier blijft lang behouden. Doordat in latere stadia bijna alle klieren uit een groep door het ziekteproces zijn aangedaan, kunnen uitwendig de zwellingen een grillig, knobbelig aspect ver-

toonen. Groote en kleine klieren bestaan naast elkaar, en doordat de klieren steeds los van huid en onderlaag blijven, en ook onderling slechts zelden vergroeien, wordt bij palpatie een effect verkregen, dat door sommige clinici is vergeleken met een aardappelzak. De totale grootte van deze lymphklierpaketten kan zeer aanzienlijk zijn. Er zijn gevallen bekend, waarbij zij tot manshoofd groot zijn geworden. Na het invoeren van de bestralingstherapie worden dergelijke enorme lymphklierpaketten niet vaak meer gezien.

Consistentie:

In den aanvang van de ziekte is de consistentie der klieren steeds elastisch, en vrij week. Al spoedig wordt de consistentie echter vaster, en in latere stadia kan deze zelfs hard zijn, in welke gevallen bij patholoog-anatomisch onderzoek steeds vrij veel bindweefsel in de klier wordt aangetroffen. Ook na bestraling voelen de klieren harder aan.

Fluctuatie wordt ook indien necosehaarden in de klieren zijn opgetreden, niet gevonden. Slechts indien door secundaire infectie in de klieren abscesvorming ontstaat, kan soms fluctuatie worden opgewekt. Dit blijft echter een groote uitzondering.

Vergroeiing met de omgeving:

In den regel blijven de klieren los van huid en onderlaag. De huid kan steeds gemakkelijk over de klierpaketten worden verschoven, en vertoont bij inspectie geen afwijkingen. Slechts bij zeer groote zwellingen kan de huid door te groote rekking atropisch worden, doch dit blijft een uitzondering, want doordat de groei zoo geleidelijk geschiedt, kan de huid zich gemakkelijk aanpassen.

Ook onderling blijven de klieren langen tijd los van elkaar. In latere stadia wordt bij palpatie niet zelden den indruk verkregen, dat vergroeiing met de onderlaag, en ook onderling, is ontstaan. Bij patholoog-anatomisch onderzoek is het zeer moeilijk uit te maken of hier sprake mag zijn van echte vergroeiing, doordat het granulomateuse proces overgrijpt op de omliggende organen. Hoewel dit laatste ongetwijfeld meerdere malen kan worden waargenomen, is het in vele gevallen niet mogelijk met zekerheid uit te maken, of de ontstekingsverschijnselen, die buiten de kapsel van de klieren worden gezien, veroorzaakt worden door het granulomateuse ziekteproces, of door chronische prikkeling van het omgevende bindweefsel. In de meeste gevallen is het mogelijk, bij obductie, de perifere klierpaketten gemakkelijk los te pellen uit het omgevend bindweefsel.

Pijnlijkhed:

In het algemeen zijn de gezwollen lymphklieren bij de ziekte van HODGKIN niet pijnlijk, noch spontaan, noch bij palpatie. Er kan echter door druk op omgevende zenuwen of organen pijn ontstaan, die dan het karakter draagt van een neuralgie. Door sommige clinici (CHEVALLIER) wordt de mogelijkheid aangenomen van het optreden van pijn door rekking van de kapsel en door perilymphadenitis. Het is echter zeer moeilijk uit te maken, in hoeverre hierbij óók niet compressie bestaat van zenuwen in de omgeving.

Secundaire Infectie, Verettering, Fistelvorming

Het klinische aspect van de klierzwellingen bij de ziekte van HODGKIN kan vertroebeld worden door het optreden van een secundaire infectie, waardoor acute ontstekingsverschijnselen en infiltraatvorming kunnen worden waargenomen. Dit kan aanleiding geven tot abscesvorming, waarbij echter zelden spontane perforatie door de huid wordt gezien. Fistelvorming behoort zeker niet tot de klinische verschijnselen van deze ziekte. Een secundaire infectie behoort tot de groote zeldzaamheden.

Minder zeldzaam is het samengaan van tuberculose met de ziekte van HODGKIN. Door EWING, die in New-York een groot aantal gevallen kon waarnemen, werd zelfs gezegd, dat „... tuberculosis follows Hodgkin-disease like a shadow”. Hoewel deze opmerking voor ons land misschien de verhouding niet geheel juist aangeeft, is het toch een ervaringsfeit, dat niet zelden, vooral in de terminale stadia, bij de ziekte van HODGKIN een floride tuberculose wordt gevonden. Ook in de lymphklieren kunnen deze twee processen samengaan (STERNBERG), hetgeen tot niet geringe diagnostische moeilijkheden aanleiding kan geven. Door sommige onderzoekers is dit zelfs als een argument naar voren gebracht voor de tuberculeuse aetiologie van de ziekte van HODGKIN.

In het algemeen kunnen de kenmerken van de lymphklierzwellingen bij de ziekte van HODGKIN aldus worden samengevat:

Langzame groei

Asymmetrisch optreden

Ontbreken van pijn en andere acute ontstekings-verschijnselen

Lang behouden blijven van de vorm van de lymphklieren

Vast-elastische consistentie

Geringe neiging tot vergroeiing met de omgeving.

De diagnose is in de beginstadia, zonder morphologisch onderzoek van de lymphklieren, niet met zekerheid te stellen. In latere stadia, vooral indien de algemeene klinische verschijnselen duidelijk zijn, is het in vele gevallen mogelijk de diagnose als waarschijnlijk aan te nemen.

Met zekerheid is, ook in latere stadia, de diagnose slechts te stellen door het microscopisch onderzoek van de lymphklieren.

Mycosis Fungoides

Bij deze ziekte, die door een uiterst gevarieerde symptomatologie wordt gekenmerkt, waarbij in den regel de huidverschijnselen op de voorgrond staan, zijn de lymphklierzwellingen klinisch van ondergeschikte beteekenis. Het is dan ook niet mogelijk in de zeldzame gevallen, waarbij de lymphklierzwellingen als eerste of geïsoleerd symptoom optreden, de diagnose klinisch te stellen. Het patholoog-anatomisch onderzoek is hier beslissend doch ook dit kan, zooals reeds eerder werd vermeld, met groote moeilijkheden gepaard gaan.

Lymphoblastoma Folliculare

Ook bij deze aandoening is het onmogelijk de diagnose op klinische gronden te stellen. In de weinige gevallen, die in de literatuur beschreven zijn, wordt zoowel melding gemaakt van locale, als van gegeneraliseerde lymphklierzwellingen. Deze laatste zouden vooral gezien zijn bij de overgangen naar het lymphosarcoom. Niet steeds echter behoeven bij deze ziekte de lymphklieren te zijn aangedaan, en in verscheidene gevallen zijn zwellingen beschreven in gebieden waar normaal geen lymphklieren worden aangetroffen. Ook hier kan slechts het patholoog-anatomisch onderzoek de diagnose doen stellen.

Reticulosen

De veelheid van klinische vormen, die gezien wordt bij de aandoeningen, die, op grond van de morphologische beelden, onder de reticulosen (in engeren zin) worden samengevat, maken het zeer moeilijk, zoo niet onmogelijk, een beschrijving te geven van de aard der lymphklierzwellingen, die hierbij worden gezien. Er zijn vormen, die geheel verlopen zonder lymphklierzwellingen, terwijl bij andere vormen deze juist op de voorgrond staan. In de literatuur zijn deze laatste vormen soms als „pseudo-Hodgkin” betiteld, wegens de klinische overeenkomst met de ziekte van HODGKIN. Ook hierbij zijn het vooral de halslymphklieren die in het proces worden betrokken, doch de zwellingen bereiken niet de grootte die bij de ziekte van HODGKIN wordt gezien. Gegeneraliseerde lymphklierzwellingen werden eveneens waargenomen, al of niet gepaard gaande met leucaemische veranderingen in het bloedbeeld.

Het is duidelijk, dat bij deze aandoeningen, zonder een nauwkeurig patholoog-anatomisch onderzoek, het stellen van een juiste diagnose onmogelijk is.

Retotheel-sarcomen

Ook bij de retotheelsarcomen zijn de klinische verschijnselen zeer wisselend. Het is daarbij niet mogelijk alleen met de gegevens van de anamnese en het lichamelijk onderzoek tot een zekere diagnose te komen.

Er zijn echter eenige kenmerken, die, tezamen, de diagnose waarschijnlijk kunnen maken.

De zwellingen bij het retotheelscaroom dragen meestal het karakter van echte tumoren. De vorm van de lymphklier is slechts in de beginstadia behouden, en gaat meestal verloren in een onscherp begrensde zwelling, vrij vast van consistentie. Doorgroei in de omgevende weefsels wordt zeer vaak gezien. Ontstekingsverschijnselen worden nooit gevonden. De tumor blijft langen tijd gelocaliseerd in een gebied, doch soms worden ook op andere plaatsen in het lichaam zwellingen gevonden. De omgevende lymphklieren zijn niet, zooals vaak bij de ziekte van HODGKIN wordt gezien, bij het ziekteproces betrokken. Ook op plaatsen waar normaal geen lymphklieren worden gevonden, kunnen zwellingen optreden, hetzij door doorgroei vanuit verder gelegen gebieden, hetzij door woekering in praeexistent lymphoid weefsel.

Door de infiltratieve groei geven deze tumoren veel sneller drukverschijnselen, dan bij andere primaire maligne lymphklier-aandoeningen. De retotheelsarcomen zijn in den regel zeer stralengevoelig, en door sommigen wordt deze eigenschap zelfs als een diagnosticum gebruikt. In de eindstadia treden niet zelden gegeneraliseerde lymphklierzwellingen op. In de meeste gevallen is de milt bij deze aandoeningen niet gezwollen.

Lymphosarcoom

Het lymphosarcoom kenmerkt zich, evenals het retotheelsarcoom, door de infiltrerende groei in de omgeving, waardoor conglomeraten van gezwollen lymphklieren ontstaan, die met de huid en de onderlaag, en ook onderling vergroeid zijn. In den aanvang blijft de gezwelwoekering vaak beperkt tot enkele lymphklieren, die hun eigen vorm nog lang kunnen behouden.

De zwellingen beginnen bijna steeds gelocaliseerd in een groep, zeer vaak aan de hals, waarbij de oorsprong niet zelden in het lymphoide weefsel van de nasopharynx is gelegen. Ook het mediastinum is een voorkeursplaats van deze tumor.

Geleidelijk breidt het gezwelweefsel zich in de omgeving uit, overgrijpend op nabij gelegen kliergroepen. Op vele plaatsen in het lichaam, waar ophooping van lymphoid weefsel worden gevonden, kunnen woekeringen van het tumorweefsel ontstaan. In eindstadia kan generaliseering van de tumor in alle klieren van het lichaam worden gevonden, al of niet gepaard gaande met leucaemische veranderingen in het perifere bloed. In

den regel blijft de gezwelvorming echter beperkt tot een lymphklier-groep, waarbij een aanzienlijke grootte bereikt kan worden.

De consistentie is vrij week, en de differentiaaldiagnose met de ziekte van HODGKIN, en andere primaire lymphklier-aandoeningen kan uiterst moeilijk zijn. De verdere klinische gegevens, en het morphologisch onderzoek van de lymphklieren kunnen hier slechts de beslissing brengen. Door de snelle en infiltratieve groei worden compressieverschijnselen niet zelden waargenomen. In den regel blijft de milt langen tijd normaal van grootte.

Lymphatische Leucaemie

Bij de lymphatische leucaemie worden, behalve bij het begin, bijna steeds gegeneraliseerde lymphklierzwellingen gevonden. In den aanvang der ziekte kunnen soms slechts enkele groepen zijn aangetast, maar reeds spoedig zijn alle perifere lymphklier-groepen duidelijk gezwollen. De klieren worden in den regel minder groot dan bij het lymphosaroom, behouden hun vorm, en vergroeien meestal niet met de huid en de onderlaag. Wel wordt vaak vergroeiing van de klieren onderling waargenomen. De consistentie is vrij week, en de palpatie is niet pijnlijk. Huidinfiltraten, die tot echte knobbelige tumoren kunnen uitgroeien, zijn geen zeldzaamheid. Door het typische bloedbeeld, en de bevindingen bij de sternaalpunctie is de diagnose niet moeilijk te stellen.

Myeloide Leucaemie

Zoowel bij de acute als bij de chronische myeloide leucaemie zijn zwellingen van de lymphklieren een ondergeschikt symptoom. In den regel worden geen, of slechts geringe vergrooiingen van de lymphklieren gevonden. De klieren behouden steeds hun eigen vorm, en blijven geheel los van huid en onderlaag. Ook hierbij is de diagnose te stellen door het onderzoek van het perifere bloed en van het sternaalpunctaat.

IV. Lymphklierzwellingen door metastatische tumoren.

Wanneer in perifere lymphklieren metastasen van maligne tumoren optreden, kunnen geruimen tijd de klieren hun eigen vorm behouden, en slechts weinig in omvang toenemen. In den regel worden de klieren in het regionale stroomgebied van de primaire tumor het eerst aangedaan, doch door de talrijke variaties in de verbindingen van de lymphvaten tusschen de verschillende klier-groepen, kunnen ook verder verwijderde klieren bij de metastaseering worden betrokken, waardoor niet geringe diagnostische moeilijkheden kunnen ontstaan. Speciaal is dit het geval bij de supraclaviculaire klieren, die kunnen zwellen door metastasen uit tumoren in de thorax en het abdomen. Bekend zijn de supraclaviculaire metastasen bij

het carcinoma ventriculi, (klieren van VIRCHOW-TROISIER), doch ook bij longtumoren wordt deze metastaseering niet zelden gevonden. De ruime verbindingen, welke bestaan tussen de lymphbanen in de linker en de rechter lichaamshelft, maken, dat de metastaseering vaak plaats heeft aan de heterolaterale zijde. Men dient steeds te bedenken, bij het localiseeren van de primaire tumor, dat deze zich niet behoeft te bevinden aan de zijde waar de metastase is opgetreden. Door het uitmonden van de ductus thoracicus in de linker Vena Subclavia, heeft men trachten te verklaren, dat aan de linker zijde vaker metastasen zouden worden gezien dan rechts.

De grootte van de klierzwellingen kan zeer wisselen, doch in het algemeen bereiken de metastatische tumoren niet die afmetingen, die bij de primaire lymphklierandoeningen worden gezien. De consistentie is in den regel hard, en niet zelden voelen de klieren knobbelig aan. Vergroeiing met de omgeving treedt pas in latere stadia op, en langen tijd kunnen de klieren goed beweeglijk blijven. De groei is soms zeer langzaam, maar in enkele gevallen kunnen in korten tijd zeer groote zwellingen ontstaan. Meestal zijn de metastasen niet pijnlijk, maar door localisatie en infiltrerende groei kan druk op de omgevende zenuwen worden uitgeoefend, met als gevolg heftige pijnen en neuralgien. In de meeste gevallen blijft de metastaseering beperkt tot een of enkele klieren uit een groep. Het voorkomen van multipale lymphklierzwellingen door carcinoommetastasen behoort tot de groote zeldzaamheden. Door RUITINGA is zulk een geval beschreven.

Het grootste deel van de metastatische tumoren is afkomstig uit carcinoomen. Metastasen van sarcomen zijn in de lymphklieren zeldzaam. Bij het maligne melanoom kunnen metastatisch groote klierpakketten ontstaan, die vrij week aanvoelen. Het vinden van een melanoom in het regionale huidgebied, kan een aanwijzing zijn bij het stellen van de diagnose.

Wanneer bij het vaststellen van lymphklierzwellingen gedacht wordt aan de mogelijkheid van een tumormetastase, kunnen de volgende eigenschappen aan deze opvatting steun geven:

- eenzijdig optreden
- beperkt blijven tot een of slechts enkele klieren
- harde en knobbelige consistentie
- ontbreken van pijn
- langzame groei.

Zekerheid kan slechts door anatomisch onderzoek worden verkregen.

Wanneer wij de gegevens samenvatten, die bij het klinisch onderzoek van lymphklierzwellingen worden verkregen, dan blijkt het mogelijk te zijn hiermede bij acute banale lymphadenitides en bij een aantal infectieziekten tot de diagnose te komen. Er blijven echter een aantal aandoenin-

gen van de lymphklieren over, waarbij het zonder een morphologisch onderzoek van het klierweefsel niet mogelijk is met zekerheid de diagnose te stellen. De voornaamste van deze aandoeningen zijn: Tuberculose, ziekte van BESNIER-BOECK, ziekte van HODGKIN, Lymphoblastoma folliculare, de Reticulosen, Retotheelsarcomen, Lymphosarcomen, Metastatische tumoren.

In hoofdstuk VI zal getracht worden aan te toonen, dat juist bij deze aandoeningen belangrijke steun kan worden verwacht van de gegevens, die door de lymphklierpunctie worden verkregen.

DIFFERENTIAAL-DIAGNOSTIEK

De differentiaal-diagnose tusschen lymphklierzwellingen en zwellingen, die worden veroorzaakt door aandoeningen van geheel anderen aard, kan soms met niet geringe moeilijkheden gepaard gaan. Wanneer men te doen heeft met een zwelling in een gebied, waar normaal veel lymphklieren voorkomen, hals, oksels en liezen, dan ligt voor de hand eerst te denken aan een aandoening van de lymphklieren, omdat deze veruit het meeste voorkomen. Voor lymphklierzwellingen pleit verder het multipel voorkomen, het los liggen van huid en onderlaag, en de typische vorm. De moeilijkheden bij de diagnostiek ontstaan vooral, indien in deze gebieden geïsoleerde zwellingen worden aangetroffen, al of niet in samenhang met huid of onderlaag. Behalve aan gezwollen lymphklieren, moet dan ook gedacht worden aan een aantal aandoeningen, die hieronder in het kort zullen worden aangegeven, en die, volledigheidshalve, bij de bespreking van de klinische diagnostiek niet mogen ontbreken. De meeste van deze aandoeningen of congenitale afwijkingen, behoren tot het terrein van de chirurgische diagnostiek, en kunnen door een goed opgenomen anamnese en een volledig onderzoek worden herkend. Zoo levert het stellen van de diagnose bij huidabscessen, phlegmonen, huidtumoren, atheroomcysten, lymphangiomen, of herniae in den regel geen moeilijkheden op. In sommige gevallen kan het echter zeer moeilijk zijn uit te maken, of de zwelling berust op een vergrooting van lymphklieren, of veroorzaakt wordt door een andere aandoening. In deze gevallen kan met een diagnostische punctie vaak in korten tijd worden aangetoond, dat de zwelling bestaat uit lymphklierweefsel.

Bij zwellingen in het gebied van *hoofd* en *hals* kunnen de volgende mogelijkheden worden overwogen:

Huid-absces of phlegmone

Cysten: Mediane cysten uitgaande van de ductus thyreoglossus

Laterale cysten: branchiogene cysten

Atheroomcysten

Dermoidcysten
 Lymphangiomen (doorschijnend)
 Haemangioma cavernosum
 Lipoom
 Fibroom of neurofibroom
 Tumoren van de huid
 Aneurysma
 Varix
 Oesophagus-divertikel
 Halsrib (Scalenus anticus syndroom)
 Doorgroeiend pharynxcarcinoom
 Laterale strumacyste
 Struma aberrans
 Tumor van het glomus caroticum
 Parotitis
 Tumoren van de parotis
 Speekselklierzwellings door sialolith
 Ruptuur van de M. Sterno-cleido-mastoideus
 Adenolipomatosis (multipel, ook in oksels en liezen)

Bij zwellingen in de *oksels* zal gedacht moeten worden aan de volgende aandoeningen:

Hydradenitis
 Carcinoom van de zweetklieren
 Lymphangioom
 Lipoom
 Fibroom
 Neurinoom
 Aneurysma
 Mamma aberrans

Behalve de afwijkingen die ook elders zwellingen kunnen veroorzaken, komen in de *liezen* voor:

Herniae
 Ectopia testis
 Tumoren en cysten van de funiculus spermaticus
 Lymphcysten en lymphangiëctasien (Filariasis)
 Verzakkingsabsces
 Varix van de V. Saphena
 Prae-acetabulaire bursitis

HOOFDSTUK V

DE TECHNIEK DER LYMPHKLIERPUNCTIE

I. METHODIEK

A. *Literatuur*

Bij de beschrijving der in de literatuur vermelde technieken welke gebruikt worden bij de diagnostische lymphklierpunctie, moge er nogmaals op gewezen worden, dat onderscheid moet worden gemaakt tusschen de methoden, waarbij het beoogde doel is het verkrijgen van weefselmateriaal voor histologisch onderzoek, en die, waarbij materiaal voor cytologisch onderzoek moet worden opgezogen. Waar ons onderzoek deze laatste procedure betreft, zal slechts kort worden ingegaan op de eerste methodiek. Hierbij wordt steeds gepuncteerd met dikke naalden, al of niet voorzien van een mandrijn, terwijl de meeste onderzoekers de huid en het steekkanaal van te voren infiltreren met Novocaine. Het verkregen weefsel wordt uitgespoten in formaline oplossing, en na fixatie en centrifugeren geheel als histologisch preparaat behandeld.

Door GUTHRIE, die zich het eerst heeft toegelegd op het cytologisch onderzoek bij de lymphklierpunctie, werd een 5 cm lange, vrij dikke naald gebruikt, met een 2cc-Recordspuit. De spuit werd tevoren bevochtigd met zoutsolutie en eerst flink uitgespoten. Voor iedere punctie werd de naald opnieuw geslepen. In de meeste gevallen verkreeg hij slechts zeer weinig materiaal, ongetwijfeld doordat het, met de 2cc-spuut verkregen, vacuum te gering is geweest. De uitstrijk preparaten werden gekleurd volgens de methode van WRIGHT. FORKNER, die zijn onderzoekingen deed aansluiten aan die van GUTHRIE, gebruikte eveneens dikke naalden. Tevoren werd de huid met Novocaine verdoofd. Wanneer de naald zich in de klier bevond werd met tandartsen-haakjes (gebruikt voor het verwijderen van zenuwen uit het wortelkanaal) door het lumen gestoken, en zoo weefsel uit de klier losgewerkt. Het verkregen materiaal werd gemengd met een druppeltje serum of ovariaalcystevocht, en verder uitgestreken als een bloedpreparaat. Gekleurd werd met vitale kleurmethoden (Janusgroen en Neutraalrood) of volgens WRIGHT. Het is begrijpelijk, dat met deze bewerkingen het materiaal wel eenigszins

gelaedeerd werd. De door FORKNER gegeven afbeeldingen kunnen dan ook niet de overtuiging geven, dat met de gebezigde methode erg bruikbare preparaten werden verkregen, nog afgezien van de bezwaren, die van de zijde van den patient zullen zijn ingebracht. Eenvoudiger is de techniek, die door latere schrijvers is gebezigd. De meesten verdoven de huid van tevoren met Novocaïne of chlooraethyl (STAHÉL, FLEISCHACKER en KLIMA, SCHULZ). STRUNGE wijst er in zijn monografie terecht op, dat dit geheel overbodig wordt indien men de punctie verricht met dunne naalden, hetgeen naar zijn ervaring dezelfde resultaten oplevert. Over het nut van het gebruik van een mandrijn in de naald zijn de meenigen verdeeld. Het voordeel hiervan zou zijn, dat geen onderhuidsche weefsel kan worden geaspireerd, indien de mandrijn eerst verwijderd wordt, nadat de punt zich zeker in de klier bevindt. STAHÉL gebruikt bij voorkeur een naald volgens KUSS, die met een verbreed uiteinde is voorzien, en daardoor gemakkelijker te hanteeren. Ook ALBAHARY gebruikt deze naalden, en verdooft tevoren met chlooraethyl.

Voor het opzuigen van celmateriaal wordt door de latere auteurs algemeen een vacuum met een spuit van 10—20 cc. noodzakelijk geacht. Allen laten na het aanzuigen de stamper weer terug gaan, waardoor, naar bij ons onderzoek gebleken is, noodeloos veel materiaal in de klier en in het steekkanaal achterblijft. Geen der auteurs gebruikt een mechanisme, waar door de stamper van de spuit in uitgetrokken toestand kan worden vastgezet.

B. *Eigen Methode*

Bij ons eigen onderzoek werd aanvankelijk ook gepuncteerd met dikke naalden, voorzien van een geslepen mandrijn, terwijl opgezogen werd met een 20 cc. Record-spuut. De huid werd gejodeerd en verdoofd met chlooraethyl. Al spoedig bleek dit laatste eerder een bezwaar te zijn, doordat het de huid te zeer verhardde, en daardoor de soepelheid bij het hanteeren der spuit ten nadeele beïnvloedde, terwijl bovendien bleek dat het meerendeel der patienten het bevrozen uiteindelijk bezwaarlijker vonden dan een punctie zonder verdoving. Ook werd na meerdere puncties de ervaring opgedaan, dat met de dikke naald vaak brokjes weefsel werden opgezogen, doch ook veel bloed, zoodat het uitstrijken meerdere malen door sterke bloedbimenging werd bemoeilijkt, en in de preparaten uiteindelijk slechts weinig cellenmateriaal uit de lymphklier werd gezien. Niet zelden kwam het ook voor, dat het lumen van de naald door een weefselbrokje werd verstopt, en daardoor verdere aspiratie onmogelijk werd gemaakt. Voor het verkrijgen van weefselmateriaal voor histologisch onderzoek was de dikke naald wel geschikt. Daar het echter de opzet was goede uitstrijkpreparaten te verkrijgen, werd bij operatief verwijderde klieren, direct

na de ingreep, met naalden van verschillende dikten onderzocht op welke wijze het beste cellenmateriaal kon worden verkregen. Daarbij bleek, dat dunne naalden aanmerkelijke voordeelen hadden boven de tot dan toe gebruikte dikkere naalden, en dat met naaldjes, die gebruikt worden voor intraveneuze injecties, en met een lange bek zijn geslepen, uitstekend materiaal kon worden opgezogen. Het was daarmee mogelijk meerdere malen, en in verschillende richtingen, door een klier te steken, zonder dat in de daarna vervaardigde histologische coupes ernstige laesies konden worden aangetoond. Het gebruik van dunne naaldjes bleek bovendien bij patienten het voordeel te hebben, dat de pijn minimaal was, en dat anaesthesie van de insteekplaats kon worden ontgaan. Tot dezelfde conclusies is, zooals boven reeds werd medegedeeld, ook STRUNGE gekomen.

De noodzakelijkheid van het gebruik van een mandrijn kon ook vervallen, omdat tijdens het onderzoek bij patienten bleek, dat met dunne naalden, mits vóór de aspiratie tot diep in de klier werd gestoken, nooit eenige bijmenging van subcutaan weefsel werd gezien.

Een vereischte is, dat de naalden goed droog gesteriliseerd worden, want resten van vocht in het lumen kunnen de kleuring van de preparaten ten sterkste beïnvloeden, en de celbeelden zelfs onherkenbaar maken. Dit geldt vooral voor in alcohol bewaarde naalden, en nog meer voor naalden, die in „spuitenvloeistof” worden opgeborgen. Het is gebruikelijk deze laatste voor het aanwenden door te spelen met physiologische zoutso'utie, maar ook de resten hiervan kunnen de kleuring sterk ten nadeele beïnvloeden.

Niet geringe moeilijkheden werden ondervonden bij het onderhouden van een vacuum met de 20 cc. spuit, waarbij de stamper omhoog moet worden gehouden, terwijl voldoende bewegingsvrijheid moet bestaan om meerdere malen door de klier te steken en de consistentie hiervan goed te kunnen voelen. Een oplossing werd verkregen door het aanwenden van een, indertijd in den handel verkrijgbare, voor pleurapuncties geconstrueerde zgn. „vacuumsput”, waarbij door verbreeding der stampersteel deze in volledig uitgetrokken toestand snel kan worden vastgezet, door de stamper even om de lengte-as te draaien. (zie fig. 31). Het groote voordeel hiervan is, dat op deze wijze volledige vrijheid van beweging ontstaat, om de naald in de gewenschte richtingen te bewegen, hetgeen zeker niet het geval is, indien de stamper steeds in uitgetrokken toestand moet worden vastgehouden. Mits de zuiger goed passend is, is een spuit van 10 cc. in alle gevallen ruim voldoende om de gewenschte zuigkracht te verkrijgen.

De spuit moet eveneens geheel droog zijn, en moet steeds worden gesteriliseerd, want met de gebezigde methodiek bestaat de mogelijkheid dat kleine hoeveelheden materiaal in de spuit terecht komen. Bijna steeds

echter verloopt de punctie zoodanig, dat het grootste gedeelte van het verkregen materiaal in de naald blijft zitten, en slechts zelden ziet men meer dan enkele druppels hiervan in de spuit terecht komen.

Er werd naar gestreefd de geheele techniek zoo eenvoudig mogelijk te houden, om de methode voor de kliniek van practische waarde te doen zijn, en de ingreep zoo te maken, dat ook herhaalde puncties geen bezwaren van de kant van de patient zouden kunnen doen ontstaan.

De techniek, zooals deze bij dit onderzoek is gebruikt, en die daarbij zijn waarde voor de practijk kon bewijzen, wordt in het volgende nader beschreven.

Het benodigde materiaal

10 cc. Recordspuit met verbrede stampersteel zooals aangegeven in fig. 31.

2 injectienaalden (No. 1 of 2), droog gesteriliseerd.

4 met alcohol-aether goed gereinigde en vetvrij gemaakte objectglaasjes Jodium-tinctuur.

Enkele droge steriele gaasjes.

De Voorbereiding

Alvorens te puncteeren wordt nauwkeurig de punctieplaats bepaald, en de insteekrichting vastgesteld. Hierbij worde rekening gehouden met de noodzakelijkheid de klier met de linkerhand goed te kunnen fixeeren. Zoo mogelijk worde daarbij getracht de gezwollen klieren, indien deze althans in het subcutane weefsel verschuifbaar zijn, naar de meest vaste onderlaag in de omgeving te verplaatsen. Aan de hals zal dit, behalve bij submandibulaire klieren niet steeds gelukken, doch bij okselklieren is het meestal wel mogelijk de klier of het klierpakket naar de rand van de M. Pectoralis major te verschuiven en daartegen gefixeerd te houden. In de liezen is de mogelijkheid van fixatie, door de vaste onderlaag van het bekken, het gunstigste. Soms gelukt het wel door het doen aanspannen van bepaalde spieren de weerstand van de onderlaag te vergrooten. Het is niet goed mogelijk hiervoor bepaalde regels op te stellen; ieder geval zal afzonderlijk beoordeeld dienen te worden.

Bij aanwezigheid van meerdere klieren of klierpakketten, kieze men die, waarbij zou kunnen worden aangenomen, dat de pathologische afwijkingen het duidelijkste tot uiting komen, hetgeen, zeer in het algemeen gesproken, het geval is bij de meest recent ontstane en minst verharde zwellingen.

De bovenliggende huid wordt vervolgens aangespannen en geïsoleerd. Men wachte met de punctie totdat de alcohol uit de jodiumtinctuur geheel verdampt is. De ervaring wijst uit, dat eventueel in de naald ge-

aspireerde sporen jodiumtinctuur het celbeeld bij de kleuring ernstig kunnen beschadigen.

De Punctie

Men puncteere zooveel mogelijk tangentieel op de huid en snel erdoorheen, doch houde bij de mogelijkheid van het bestaan van een purulente ontsteking, rekening met het kunnen maken van een langer steekkanaal onderhuids. In het algemeen verdient het aanbeveling de klier van de craniale zijde te benaderen. Met de punt van de naald wordt dan even de oppervlakte van de klier afgetast, hetgeen reeds waardevolle gegevens kan verschaffen. Zoo voelt de oppervlakte van een tumormetastase vaak hard en knobbelig aan, in tegenstelling met sommige primaire lymphklier-aandoeningen, die glad en week zijn. Bij het doorsteken van de kapsel geven me zich rekenschap van de hardheid en weerstand hiervan, hetgeen bij de beoordeeling van belang kan zijn. Eerst nadat de naald in de klier zelf is gestoken, wat gevoeld wordt door een verandering van weerstand en het gevoel van een deegachtige massa, wordt de stamper opgetrokken en vastgezet. Tevoren controleere men, hetgeen vooral bij kleinere klieren noodzakelijk is, of de naald zich inderdaad in de klier bevindt door deze zijdelings te bewegen, waarbij de klier mee moet gaan.

Is het vacuum in de spuit verkregen, dan wordt snel enkele (minstens 3—4) malen in verschillende richtingen door de klier gestoken, waarbij men trachte steeds in het klierweefsel te blijven. De aard van de consistentie wordt na eenige oefening duidelijk vastgesteld, en kan reeds aanwijzingen geven in de richting van bepaalde aandoeningen.

Daarna wordt de naald met de spuit snel uitgetrokken, en wel zonder tevoren de stamper terug te laten gaan, dus met het bestaande vacuum. Wanneer de naald uit de huid komt, kan worden gehoord, hoe met een sissend geluid lucht in de spuit wordt aangezogen, doch slechts zelden ziet men hierin eenig weefselmateriaal verschijnen. Snel wordt nu het verkregen punctaat, dat zich grootendeels in de naald bevindt, uitgespoten op een der objectglasjes. Meestal is dit één à twee druppels taai- vloeibaar, troebel, iets bloederig vocht, waarmede als een gewoon bloedpreparaat, enkele uitstrijkjes worden gemaakt.

De geheele ingreep dient snel te geschieden, en neemt zelden meer dan 15 seconden in beslag. Bij het uittrekken van de naald legt men een droog gaasje op de punctie-opening, welke na afloop opnieuw wordt geïsoleerd. Bij gebruik van met alcohol of aether bevochtigde gaasjes bestaat de mogelijkheid, dat van deze vloeistoffen een weinig in de naald wordt opgezogen, hetgeen ongewenschte fixatie der cellen zou kunnen veroorzaken. Indien, wat zelden geschiedt, de insteekopening een weinig blijft bloeden, wordt met een kleine pleister afgedekt. In den regel is dit niet noodig.

Met de bovenbeschreven techniek gelukt het in de meeste gevallen om voldoende materiaal voor het onderzoek op te zuigen, en bruikbare preparaten te verkrijgen.

De *M o e i l i j k h e d e n* die kunnen optreden zijn van tweeërlei aard:

1. Er wordt geen of onvoldoende materiaal verkregen. Dit kan het geval zijn.
 - a. wanneer de naald zich niet in de klier bevindt, doordat deze te klein is om gefixeerd te kunnen worden, of door zijn ligging niet tegen een harde onderlaag kan worden vastgehouden, en daardoor voor de naald uitwijkt. Dit zal des te eerder geschieden, indien de naald niet scherp genoeg geslepen is. Er wordt in deze gevallen slechts wat subcutaan weefselvocht opgezogen.
 - b. wanneer de zwelling imponeert als een klierzwelling maar in werkelijkheid een ontstekingsinfiltraat is, waaruit slechts ontstekingsvocht kan worden opgezogen.
 - c. wanneer in de klier een proces bestaat met sterke bindweefselwoekering, zooals bij sommige chronische ontstekingen, en na Röntgenbestraling wordt gezien. Ook is dit het geval bij scirrheuse tumormetastasen, en bij fibromen en lipomen, die als lymphklierzwellingen imponeeren.
 - d. wanneer de naald bij het doorboren van de huid verstopt raakt door een hard huidstukje. Dit komt vooral voor bij het punteeren met dikke naalden. Met de door ons gebruikte dunne naalden is dit slechts zeer zelden geschied.
 - e. wanneer de zuigkracht van de spuit te gering is, doordat het vacuüm onvoldoende onderhouden wordt. Dit is het geval bij los zittende zuiger, of slecht passend aanzetstuk van de naald.
2. Er wordt bloed, pus of cystevocht opgezogen.

In het geval pus wordt verkregen, moet getracht worden hiervan voldoende op te zuigen, om een bacteriologisch onderzoek mogelijk te maken. Toch worde van iedere als pus imponeerende vloeistof steeds ook een preparaat vervaardigd, om te trachten aan het celbeeld de aard van het necrotiseerende proces te bepalen, hetgeen in sommige gevallen mogelijk blijkt.

Indien bloed wordt opgevangen onderbreke men de punctie. Ook hiervan make men steeds een of meer preparaten. Bij nauwkeurig doorzoeken hiervan worden niet zelden, vooral aan de randen, celophoopingën gevonden.

Helder of lichttroebel, slijmig vocht wordt verkregen bij punctie van branchiogene cysten. Het uitstrijkpreparaat kan de diagnose bevestigen, (zie fig. 22).

De Complicaties

Met het gebruik van dunne naalden, zijn de complicaties, die bij de puncties kunnen optreden, meer van theoretisch dan van practisch belang. Bij geen van onze puncties is een van de volgende complicaties, welke denkbaar zijn, en waarvan met andere technieken ook enkele beschreven zijn, voorgekomen.

Dat het gevaar van *fistelvorming* bij het punteeren van verweekte tuberculeuse klieren, vooral aan de hals, niet denkbeeldig is, is voldoende bekend. Indien, zooals hierboven beschreven werd, steeds van craniaal gepuncteerd wordt, en gelet wordt op het maken van een lang steekkanaal, wordt dit gevaar tot een minimum gereduceerd. Bij onze gevallen bevinden zich 43 patienten met tuberculose van de lymphklieren; bij 12 was verweeking opgetreden, en werd pus opgezogen. Bij geen van deze patienten werd fistelvorming of eenige reactie van het steekkanaal waargenomen.

Dat snellere *metastaseering* of snellere uitgroei van tumoren zou plaats vinden na het verrichten van een punctie, is meermalen als argument tegen het invoeren van de punctietechniek naar voren gebracht. Door F. W. STEWART is nagegaan bij 2500 tumorpuncties in hoeverre van beïnvloeding van het maligne proces door de punctie kon worden gesproken. In geen der gevallen is komen vast te staan, dat snellere groei of metastaseering is opgetreden, dan bij het bestaande maligne proces te verwachten was. Metastaseering in het steekkanaal werd niet gezien.

Ook ernstige *bloedingen* kwamen bij onze gevallen niet voor. De eenigste mogelijkheid waarbij deze zouden kunnen optreden, is het punteeren van een aneurysma. Aangenomen mag echter worden, dat deze mogelijkheid tevoren bij ieder geval voldoende is uitgesloten.

Infecties welke optreden in de lymphklier in aansluiting aan de punctie, behoorlen tot de groote zeldzaamheden. In de literatuur werd slechts een geval beschreven, door STRUNGE, die na een punctie van een halsklier bij tonsillitis, twee dagen later een sterke, pijnlijke zwelling van het geheele gebied zag optreden. Verettering trad niet op, en eenige weken later was de zwelling weer volledig terug gegaan. Het staat hier niet onbetwistbaar vast, dat deze reactie geheel aan de punctie mag worden geweten, al is dit wel waarschijnlijk. Na geen van onze puncties werd eenige reactie waargenomen.

De Kleuring der preparaten

De beste en meest betrouwbare methode voor het kleuren der preparaten, is die met de kleurstoffen volgens MAY-GRÜNWALD en GIEMSA, welke ook gebruikelijk is bij bloedpreparaten. Door enkele schrijvers (o.a. FORKNER) werden vitale kleuringen gebruikt, doch deze zijn voor routine-

onderzoek in de kliniek te bewerkelijk, en de hiermede verkregen beelden bieden zeker geen voordeelen boven die welke met de MAY GRÜNWALD-GIEMSA methode zijn gekleurd. In de Angel-Saksische landen is de methode van WRIGHT zeer in zwang, doch in Nederland wordt deze weinig gebezigd.

Goede resultaten werden steeds verkregen indien de kleuring op de volgende wijze geschiedde:

Het uitstrijkpreparaat, dat goed droog moet zijn, wordt bedekt met MAY-GRÜNWALD oplossing gedurende drie minuten.

In dien tijd wordt de GIEMSA-oplossing bereid:

In den regel is de verhouding: een druppel GIEMSA oplossing op één cc, gesteld water ¹⁾. De sterkte der oplossing varieert met het fabrikaat, zoodat steeds gecontroleerd moet worden aan bloed-preparaten, of deze verhouding juist is. In het algemeen is de kleuring als bij een gewoon bloedpreparaat, doch bij zeer celrijke preparaten moet meer GIEMSA oplossing worden gebruikt.

Met deze, in de juiste verhouding bereide, verdunde GIEMSA-oplossing wordt het preparaat, na drie minuten, eerst gespoeld, ter verwijdering van de MAY-GRÜNWALD oplossing, en daarna overgoten, terwijl 15 minuten wordt gekleurd.

Daarna wordt het preparaat gedurende een minuut flink gespoeld onder de kraan, met leidingwater, en voorzichtig gedroogd met filtreerpapier.

Indien de preparaten bewaard moeten blijven is het zeer gewenscht ze te bedekken met een dekglasje en een weinig Cedax (Bayer) of Canada-balsem, waardoor de kleur van de uitstrijkjes langen tijd onveranderd blijft.

Het is van belang steeds dezelfde kleurtechniek te gebruiken, om bij het beoordeelen van de preparaten, waarbij vaak zeer fijne kleurverschillen worden verkregen, steeds dezelfde conclusies te kunnen trekken.

De moeilijkheden bij de kleuring van de preparaten zijn dezelfde als kunnen optreden bij het kleuren van bloedpreparaten, en berusten meestal op foutieve techniek, ondeugdelijke kleurstoffen, of slecht gesteld water. Met nadruk moet erop worden gewezen, dat het gebruik van alkalisch glas de kleuring sterk ten nadeele kan beïnvloeden.

¹⁾ Het stellen van het water geschiedde steeds op de volgende wijze:

Uitgegaan wordt van aqua destillata. Met waterige Phenolrood-natrium oplossing 0,02%, (10—15 druppels op een liter aqua destillata) wordt de reactie hiervan nagegaan. Zalmkleur geeft de juiste reactie aan (pH 6,9). Is de kleur rood, dan is het water te alkalisch, is de kleur geel, dan is het water te zuur. Door het toevoegen van buffervloeistof: $\frac{1}{15}$ mol. primair Kalium-phosphaat, of $\frac{1}{15}$ mol. secundair Natrium-phosphaat, naargelang de reactie te alkalisch of te zuur is, wordt de juiste pH verkregen. Er wordt hierbij zoo weinig mogelijke buffervloeistof gebruikt.

(Voorschrift gedeeltelijk volgens TERWEN).

II. DE BEOORDEELING

Het verdient aanbeveling zich bij de beoordeeling van de punctie en het verkregen punctaat aan een vast schema te houden. Afgezien van de klinische gegevens, die uiteindelijk voor het maken van de diagnose nog van belang zijn, worden steeds de volgende punten nagegaan:

A. Bij de punctie: Aspect van de huid.

Oppervlakte van de klier.

Hard, knobbelig, glad, week.

Resistentie van de kapsel.

Consistentie van het klierweefsel.

B. Bij het punctaat:

Macroscopisch: Hoeveelheid materiaal.

Aspect, kleur.

Bloedbijmenging.

Weefselbrokjes.

Necrose of pus.

Microscopisch:

Met kleine vergrooting:

Celrijkdom.

Celgroepen.

Reuscellen.

Met groote vergrooting:

Domineerende celsoort.

Differentiatie der cellen.

Bij de bespreking van de bevindingen bij de puncties van pathologisch veranderde lymphklieren, zal nader op de onderdeelen van bovenstaand schema worden ingegaan.

Alvorens deze pathologische beelden echter te kunnen beoordeelen, moet eerst worden nagegaan welke beelden in het normale lymphklierpunctaat worden gezien, en worden vastgesteld welke cellen daarbij voorkomen.

III. HET NORMALE LYMPHKLIERPUNCTAAT

Normale lymphklieren zijn te klein en te week om te kunnen worden gepalpeerd, en kunnen daarom niet door de huid gepuncteerd worden. Bij vele volwassenen kunnen wel enkele kleine lymphkliertjes worden gevoeld, vooral in de liezen en aan de hals, maar in deze kliertjes kunnen bij pathologisch-anatomisch onderzoek steeds afwijkingen gevonden worden in den zin van chronische ontstekingen, of resten daarvan. Het is duidelijk dat punctaten uit dergelijke klieren niet in aanmerking kunnen komen

om de normen van het klierpunctaat vast te stellen. Terecht kan men daarom dan ook twijfel koesteren over de juistheid van de conclusies, welke P. CHEVALLIER en G. BILSKI-PASQUIER meenden te mogen trekken, bij een onderzoek, waarbij zij lymphklieren niet grooter dan een tarwekorrel in de lies konden puncteeren. Daarbij namen zij aan met normale klieren te doen te hebben. Zij deelen mede, dat deze punctie zelden gelukte bij aanwezigheid van een vetrijke subcutis, maar bij magere personen zou het hen herhaaldelijk mogelijk zijn geweest voldoende materiaal te verkrijgen. In een vroegere publicatie vermelden CHEVALLIER en M. LAMOTTE dat het hen gelukt zou zijn in niet vergroote lymphklieren beginfasen van maligne lymphklierandoeningen aan te toonen. Ook dit wijst erop, dat door deze schrijvers nog als normaal worden beschouwd, klieren, die reeds licht vergroot zijn door pathologische processen.

In de literatuur wordt over dit vraagstuk, het bepalen van de normen bij het lymphklierpunctaat, slechts zeer weinig vermeld. De meeste schrijvers, zooals ook STAHEL, beperkten zich tot het aangeven van de moeilijkheden, en gaan uit van de gegevens verkregen bij afstrijkpreparaten en histologie.

Het is echter duidelijk, dat door de punctie naar verhouding meer losse cellen uit de lymphklier zullen worden gezogen, dan van het reticulair grondweefsel, en dat daardoor de verhoudingen in het klierpunctaat anders zullen zijn, dan in de histologische coupes.

Wij hebben gemeend dit probleem alleen te kunnen benaderen, door puncties te doen bij kliertjes, die werden verwijderd bij operaties in de liezen of oksels, en waarbij tevoren was vastgesteld, dat geen ontstekingsprocessen in het betreffende lymfhe-stroomgebied bestonden. De lymphkliertjes werden uit het omgevende weefsel vrijgeprepareerd, en gepuncteerd met zeer dunne naaldjes (No. 12, 14). Daarna werd het betreffende kliertje doorgesneden in lengterichting, en van het sneevlak afstrijkpreparaten gemaakt. Tenslotte werd het materiaal ingesloten, en histologisch gecontroleerd, of inderdaad geen pathologische afwijkingen aanwezig waren, en van een normale lymphklier kon worden gesproken.

In de aldus vervaardigde preparaten worden steeds dezelfde eentonige beelden gezien: 90—95% van het matig celrijke punctaat bestaat uit lymphocyten, overwegend oudere vormen, terwijl 5—10% bestaat uit jonge, „blastische” cellen, waarvan een deel overeenkomt met de in de haematologische literatuur als lymphoblast aangeduide cel, terwijl een ander deel een aanmerkelijk grootere kern bezit, en een meer basofiel protoplasma; vrij algemeen worden deze laatste cellen gehouden voor jonge reticulair elementen; zij kunnen met de naam „stam-cel” worden betiteld. Naast deze celsoorten, wier voorkomen constant is, worden somtijds ook oudere, meer gedifferentieerde reticulumcellen gezien, en ook

makrophagen en basophile weefselcellen. Alle cellen die in het perifere bloed voorkomen, en afkomstig zijn uit de bloedvaten in de lymphklier, kunnen in het preparaat worden aangetroffen.

Men zou kunnen verwachten, dat met tellingen van een groot aantal cellen bij normale lymphklieren de juiste verhoudingen zouden kunnen worden bepaald, en zoo een formule van het normale „Adenogram” zou kunnen worden vastgesteld. De celverdeling in een lymphklier is echter zoo weinig homogeen, door de wisselende aanwezigheid van reactiecentra en het grillig verloop der mergsinus, terwijl bovendien de richting van de naald bij de punctie zoo geheel van het toeval afhankelijk is, dat met deze tellingen slechts schijnbaar nauwkeurige gegevens kunnen worden verkregen.

Belangrijker dan het vastleggen in getallenformules is het echter, dat kan worden vastgesteld, dat bij normale klierpunctaten nooit andere dan de volgende cellen worden gezien:

Lymphocyten

Het zijn de kleinste en meest voorkomende cellen in het klierpunctaat. Zooals in het bloed, kunnen ook hier twee soorten worden onderscheiden, „oude” en „jonge” lymphocyten. Hoewel deze scheiding berust op criteria, die, zooals door C. K. DRINKER en M. YOFFEY (1941) wordt opgemerkt, onvoldoende gefundeerd zijn, om een leeftijdsverschil aannemelijk te maken, zal hieraan toch worden vastgehouden, omdat deze scheiding algemeen gebruikelijk is.

De „oude” lymphocyten zijn niet groter dan de erythrocyten ($5-7\mu$) bezitten een chromatinerijke kern, met grove structuur, en een smalle zoom basophiel protoplasma, met homogeen aspect. In de lymphklierpunctaten is deze zoom soms zoo smal, dat de cellen als naaktkernigen imponeeren. De „jonge” lymphocyten hebben een minder compacte kernstructuur, en een bredere protoplasmazoom, waarin vaak enkele zgn. Azuurgranula. Hun afmeting is $7-10\mu$. De kernen zijn in het punctaat meestal geheel rond, of hebben aan een zijde een kleine indeuking, waardoor een boonvormig aspect ontstaat. (zie fig. 32, 1 en 2).

Lymphoblasten

Deze cellen, die groter zijn dan de lymphocyten, $12-14\mu$, hebben een veel fijnere, en minder intensief gekleurde kernstructuur, waarin steeds 1 of 2 nucleoli zijn te herkennen. Het protoplasma is lichter blauw gekleurd, en vormt een smalle zoom om de centraal gelegen kern. (zie Fig. 32, 3).

Stamcellen

Behalve bovengenoemde cellen komen cellen voor, die aanmerkelijk grooter zijn, en een groote, geheel ronde kern bezitten, die zich opvallend weinig kleurt, en een fijn reticulaire structuur bezit. Meestal is in deze kern een nucleolus te zien. Om deze kern, die in doorsnede 15—20 μ kan bereiken, bevindt zich een diep blauw gekleurde, zeer smalle zoom van protoplasma. (zie Fig. 32, 4). Over de beteekenis en de oorsprong van deze cellen zijn de meeningen verdeeld. Door STAHEL werd hieraan de naam „junge Rundzelle” gegeven, terwijl schrijvers, die zich houden aan de Italiaansche haematologische terminologie, zooals STRUNGE, er de voorkeur aan geven ze met „Haemocytoblast” te betitelen. De grootte van de cel en het weinig gedifferentieerde, iets reticulaire aspect van de kern, doen vermoeden, dat deze cellen voorlopers der reticulumcellen zijn, en wij hebben ze daarom aangeduid met de naam Stamcellen. Bij hyperplasien en ontstekingen worden ze soms in grooten getale aangetroffen.

Reticulumcellen

De kernstructuur van deze cellen heeft een karakteristiek fijngekorreld aspect, waardoor de cel gemakkelijk te herkennen is. De kern is meestal ovaal, en bevat een of twee lichtblauw gekleurde nucleoli, terwijl het protoplasma onscherp in de omgeving uitloopt, en vaak een gekorreld aspect vertoont. De kern is zelden grooter dan 15 μ . (zie Fig. 32, 6).

Slechts bij sterke phagocytose, zooals deze optreedt bij ontstekingen en kernaafbraak, ziet men het optreden van Makrophagen en Lipophagen. Dit zijn reticulumcellen die sterk gezwollen zijn, en waarvan het protoplasma geheel opgevuld is met afbraakproducten of vetdruppels. (zie Fig. 6 en 7). In normale lymphklierpunctaten komen deze cellen slechts bij uitzondering voor.

Basophiele Weefselcellen

Ook deze cellen zijn gemakkelijk te herkennen door hun met grove, donker gekleurde korrels opge vulde protoplasma. Door het groote aantal korrels is de kern, die bleekrose gekleurd is, meestal moeilijk te zien. De geheele cel kan tot 20 μ groot zijn, doch is meestal kleiner. Soms wordt door het uitstrijken van het preparaat de cel gelaedeerd, en men ziet de korrels dan in de omgeving verspreid liggen. Het is nog een open vraag of deze cellen gelijk mogen worden gesteld met de basophiele cellen van het bloed. In het normale lymphklierpunctaat kunnen ze regelmatig worden aangetroffen. (zie Fig. 4 en 32, 7).

De cellen die normaal in het bloed voorkomen, en door bijmenging van bloed in het punctaat worden gevonden, behoeven niet nader beschreven te worden.

HOOFDSTUK VI

DE LYMPHKLIERPUNCTIE BIJ PATHOLOGISCHE TOESTANDEN

Behalve de cellen, die in het punctaat van normale lymphklieren worden gevonden, kunnen bij pathologische toestanden een aantal cellen worden aangetroffen, die een welomschreven beeld vertoonen, en meestal gemakkelijk kunnen worden herkend:

Jonge plasmacellen

Cellen bij de Mononucleosis infectiosa

Epitheloïde cellen bij tuberculose en Ziekte van BESNIER-BOECK

Reuscellen van STERNBERG

Cellen bij het Retotheelsarcoom

Tumorcellen bij metastatische tumoren.

Daarnaast kunnen *Macrophagen* en *Lipophagen* worden gezien, die door hun grootte en aspect soms verschillen van die, welke bij normale lymphklieren worden gevonden, doch die toch steeds een zoo karakteristiek beeld vertoonen, dat het herkennen ervan geen moeilijkheden biedt.

Bij sommige processen worden in het punctaat, vooral indien bestraling met Röntgenstralen heeft plaats gehad, *fibroblasten* gevonden langwerpige cellen met lange uitloopers naar twee zijden, en ovale kernen. Deze cellen zijn ook uit het beenmergpunctaat bekend, en kunnen eveneens gemakkelijk herkend worden. In het lymphklierpunctaat zijn zij betrekkelijk zeldzaam.

Bij het bezien van klierpunctaten blijven steeds een aantal cellen over, die met de ons ten dienste staande kleurtechnieken, en tot nu toe bekende gegevens niet zijn te classificeeren, en ook niet met zekerheid kunnen worden geïdentificeerd met cellen uit het histologische praeparaat. Het zijn vooral cellen met een „jeugdig” aspect, die eenige gelijkenis vertoonen met de in het vorige hoofdstuk als „stamcellen” betitelde jonge ronde cellen, doch daarvan verschillen in grootte. Door verschillende onderzoekers worden deze cellen aangeduid als „Haemohistioblasten” (STAHEL) of als „Haemocytoblasten” (STRUNGE). Het voorkomen van deze cellen speelt echter een ondergeschikte rol bij de

interpretatie van de verkregen beelden, zoodat zij voor de diagnostiek slechts geringe waarde hebben.

JONGE PLASMACELEN

Het zijn cellen met een diepblauw protoplasma, iets schuimig van aspect, zooals ook bij plasmacellen in het bloed wordt gevonden. De kern is excentrisch gelegen, en bevat meestal 3—4 duidelijke nucleoli, waardoor het „jeugdige” aspect wordt gekenmerkt. De geheele structuur van de cel doet onmiddellijk denken aan de plasmacellen in het bloed, doch verschilt hiervan in grootte. De jonge plasmacellen kunnen tot tweemaal zoo groot worden als de bloedplasmacellen. Zij worden gezien bij aandoeningen die gepaard gaan met het optreden van veel plasmacellen: Rubeola, Mononucleosis infectiosa, Syphilis. Door MOESCHLIN worden deze cellen betiteld als „Lymphatische Plasmoblasten”, en beschouwd als de moedercellen van de plasmacellen, waarvan hij de oorsprong in de lymphklieren wil localiseeren. Overtuigende argumenten voor deze opvatting zijn echter nog niet naar voren gebracht.

CELLEN BIJ DE MONONUCLEOSIS INFECTIOSA

De cellen die in de lymphklier bij de mononucleosis infectiosa worden gezien zijn identiek met die, welke in typische gevallen in het bloed van lijders aan deze ziekte worden aangetroffen. Er worden alle overgangen gezien tusschen monocytoïde vormen en plasmacellen. Opvallend is ook hier de sterke basophilie van het protoplasma. De kernen zijn wisselend van vorm en structuur. Mitosen kunnen in de praeparaten gemakkelijk worden gevonden (zie fig. 12 en 13).

EPITHELOÏDE CELLEN

In de punctaten van tuberculeuse klieren worden zeer vaak conglomeraten van kernen gevonden, die een zeer karakteristiek aspect vertoonen (zie fig. 9, 10 en 32, 11). De kernen zijn langgerekt ovaal van vorm, vaak zoolvormig, soms zelfs als een lint uitgetrokken. Zij hebben een fijne, netvormige structuur, die zich met de gewone kleurmethode zwakker kleurt dan de andere kernen. In de kernen worden 1—3 kleine, lichtblauw gekleurde nucleoli gevonden, die meestal duidelijk te herkennen zijn (zie Fig. 11). Het protoplasma om deze kernen, die steeds met enkele bijeen liggen, is onscherp afgegrensd, en heeft een grijs-grauw, iets vezelig aspect. Enkele schrijvers (STAHEL, SCHULZ) hebben in hun punctaten bij deze cellen een typische rangschikking der kernen in hoefijzervorm gezien, en meenen daarbij te doen hebben met reuscellen van LANGHANS. De epitheloïde cellen worden alleen aangetroffen bij tuberculose en de ziekte van BESNIER-BOECK.

REUSCELLEN VAN STERNBERG

Bij de ziekte van HODGKIN worden in het punctaat alle vormen aangetroffen tusschen de gewone reticuluncellen en de reuscellen van STERNBERG. Reeds door DOROTHY REED was op deze geleidelijke overgang gewezen, welke zij aantrof in het histologische beeld, en zij achtte dit een belangrijk argument voor de afstamming van de reuscellen uit het reticulum. In het klierpunctaat is deze overgang veel duidelijker. Naast gewone reticuluncellen, worden cellen gezien, waarvan de kernen geringe tot sterke zwelling vertoonen, steeds echter met behoud van de reticulaire structuur. Ook tweekernige cellen worden vaak gevonden, waarvan de kernen als in elkaars spiegelbeeld liggen. (Fig. 32, 9). Tenslotte worden allerlei vormen van reuscellen gevonden; de kernen hiervan hebben enkele tot vele lobben, waarvan de laatste overeenkomen met de door REED en STERNBERG beschreven, en naar hen genoemde reuscellen. Het is steeds een strijdvraag geweest, of bij deze reuscellen meerdere kernen aanwezig zijn, of slechts een sterke lobbing van de kern bestaat. De bevindingen in klierpunctaten geven sterken steun aan deze laatste opvatting.

De kernstructuur van de reuscellen is reticulair, met fijne balkteekening, zoodat het aspect van een fijn vlechtwerk ontstaat (zie Fig. 16 en 18). Zeer typisch is de sterke polymorphie van de nucleoli, die zeer groot kunnen zijn, en door hun blauwe tint duidelijk afsteken tegen de rest van de kern, die rose van kleur is. Bij nadere beschouwing blijkt de fijne reticulaire structuur van de kern ook over de nucleoli door te loopen, (zie Fig. 32, 9). De reuscellen kunnen zeer groot worden. Afmetingen tot 70 μ zijn geen zeldzaamheid (zie Fig. 15). Het protoplasma van deze cellen is meestal niet scherp begrensd. Het is lichtblauw van kleur, en heeft een fijnkorrelig, iets wolkig aspect. Slechts enkele malen wordt een geheel intact protoplasma gezien (zie Fig. 18).

Het aspect van deze reuscellen, die behalve in het klierpunctaat, ook een enkele maal in het sternaalpunctaat bij lijders aan de ziekte van HODGKIN worden aangetroffen, heeft enkele onderzoekers ertoe gebracht deze te identificeeren met de megakaryocyten (MEDLAR). Hiertegen kan worden ingebracht, dat bij de megakaryocyten nooit de groote, blauwe nucleoli worden gezien, die zoo typeerend zijn voor de reuscellen van STERNBERG, en dat bij deze laatste cellen steeds de fijne, azurophiele korreling ontbreekt, die kenmerkend is voor de megakaryocyten (PITTALUGA). Ook histologisch kunnen deze twee celsoorten onmogelijk als identiek worden beschouwd.

CELLEN BIJ HET RETHOTHEELSARCOOM

Bij de rethotheelsarcomen worden zeer wisselende en polymorphe beelden gezien, zoodat het niet mogelijk is een bepaald type cel voor deze aandoeningen te beschrijven. In het algemeen zijn de kernen groot, 12—20 μ , terwijl er een fijne, reticulaire structuur in is te herkennen, die doet denken aan het aspect van de reticulumcellen. Het aantal nucleoli varieert tusschen 2 en 5. Deze zijn niet blauw gekleurd, maar imponeeren als ophelderingen in het protoplasma van de kern (zie Fig. 32, 13). Het cytoplasma is in den regel vrij sterk basofiel gekleurd, en de cellen zijn niet alle scherp van elkaar af te grenzen. Meestal worden vrij veel cellen min of meer in syncytiaal verband gezien (zie Fig. 24 en 32, 13). Talrijke mitosen kunnen worden gevonden (zie Fig. 23, 25, 26).

CELLEN VAN METASTATISCHE TUMOREN

Het meerendeel van de metastatische tumoren in de lymphklieren zijn carcinomen. Een enkele maal worden ook metastasen van maligne melanomen gevonden. Metastasen van sarcomen zijn zoo zeldzaam, dat zij hier niet nader in beschouwing zullen worden genomen.

Het betreft hier steeds cellen, die normaal niet in de lymphklier voorkomen, en waarvan ook de voorloppers niet hun oorsprong hebben in de lymphklieren. Het eerste kenmerk zal dus zijn de duidelijke *atypie* ten opzichte van de normaal in het punctaat voorkomende cellen. Indien men op dit kenmerk alléén afgaat, blijkt dit een bron van vergissingen te zijn. Immers ook bij de primaire lymphklier-aandoeningen komen tal van cellen voor, die een atypisch aspect vertoonen, waardoor hun oorsprong uit elementen van de lymphklier zelf niet meer is terug te kennen. STRUNGE, die bij zijn onderzoek deze moeilijkheid ook bespreekt, geeft daarbij aan, dat als regel kan worden aangenomen, dat zoolang er twijfel bestaat over de classificeering van een cel, metastatisch of niet, men veilig mag aannemen niet met een metastatische tumor te doen te hebben. Al kunnen tegen het algemeen aanvaarden van deze regel bezwaren worden ingebracht, zeker is, dat voor het aannemen van een metastatischen tumor steeds ook alle volgende criteria in acht moeten worden genomen.

Naast de *atypie* is de *polymorphie* een zeer constant kenmerk van een metastatische tumor. Deze polymorphie betreft zoowel de cellen, als de kernen en de nucleoli. De polymorphie van de cellen uit zich in de wisselende grootte van de cellen onderling. Naast elkaar kunnen zeer groote en uiterst kleine cellen voorkomen, terwijl het protoplasma, ook in dezelfde cel, kan wisselen van sterk basofiel tot duidelijk oxy-

phiel (zie Fig. 32, 14). Soms is het protoplasma korrelig of wolkig van structuur, doch vaak ook geheel homogeen. De kernen vertoonen meestal de sterkste polymorphie. Zij zijn doorgaans intensief gekleurd, en vertoonen een zeer bont beeld. Naast elkaar worden grove en uiterst fijne, netvormige of korrelige kernstructuren gezien, terwijl de vorm alle stadia tusschen rond, ovaal en sterk gelobd te zien kan geven (zie Fig. 27, 28, 29). De nucleoli zijn meestal duidelijk zichtbaar en wisselen eveneens sterk in aantal, grootte en kleurbaarheid. Door QUENSEL (1928), ZADEK en KARP (1932), en MCCARTHY (1936) is getracht door het meten van de grootte der nucleolus een criterium te vinden om de carcinoomcel te herkennen. De verhouding van de grootte van de nucleolus ten opzichte van die van de geheele kern, welke bij normale jonge cellen niet meer dan 2 : 10 bedraagt, is bij tumorcellen 3 à 4 : 10. Een middel om tumorcellen hierdoor met zekerheid te kunnen onderscheiden hebben deze onderzoeken echter niet gegeven.

Bijna steeds worden in de tumorcellen duidelijke teekenen van *degeneratie* gevonden. Vervetting en vacuolisatie treden op, met pycnose of karyolyse van de kernen. Bij sterke degeneratie en necrose worden tusschen de tumorcellen macrophagen en lipophagen, soms in groot aantal aangetroffen.

Tezamen met de andere kenmerken van tumorcellen is het behouden blijven van het *celverband* een bijna constant voorkomend verschijnsel. Een duidelijk voorbeeld hiervan is afgebeeld in Fig. 30. De sterke atypie en polymorphie van de cellen en kernen is daarbij eveneens duidelijk zichtbaar. Het voorkomen van celgroepen met hecht celverband in het punctaat mag echter, wanneer verder alle criteria voor het aannemen van tumorcellen ontbreken, nooit voldoende worden geacht om de diagnose maligne tumor te stellen.

Kerndeelingen worden in de meeste punctaten van maligne tumoren wel gevonden, doch in mindere mate dan bij de lymphosarcomen en retotheelsarcomen. Atypische mitosen (tripolair, stoornissen in de rangschikking der chromosomen) en amitotische deelingen worden hierbij gezien.

Hoewel door sommige schrijvers (TISCHENDORFF) wordt aangegeven, dat in het punctaat aan de cellen het type van de tumor kan worden herkend, (plaveiselcellen-carcinoom, medullair-carcinoom, adeno-carcinoom enz.), is toch de algemeene opvatting dat dit zelden of nooit mogelijk is. De diagnose moet zich beperken tot het vaststellen van een metastatische tumor.

Samenvattend kan worden vastgesteld, dat voor het herkennen van metastatische tumorcellen in een klierpunctaat moet worden gelet op de volgende kenmerken:

Atypie

Polymorphie (grootte, vorm, structuur en kleurbaarheid)
van de cellen

kernen

nucleoli

Degeneratieverschijnselen

Celverband

Atypische kerndeelingen.

HET CELBEELD BIJ PATHOLOGISCHE TOESTANDEN

De cytologische beelden, die in het punctaat van gezwollen lymphklieren worden gezien, kunnen worden gerangschikt in drie groepen:

I. Er worden alleen cellen gezien, die ook bij normale lymphklieren voorkomen, doch in grooter aantal of andere verhoudingen.

Hyperplasiën

Chronische ontstekingen

Lymphosarcoom

Lymphatische leucaemie.

II. Er worden in hoofdzaak polynucleaire cellen gezien, al of niet met degeneratie en pusvorming.

Acute ontstekingen

Purulente ontstekingen.

III. Er worden cellen, of celgroepen gezien, die bij normale lymphklieren niet voorkomen:

Epitheloïde cellen:	Tuberculose
	Ziekte van BESNIER-BOECK
„Jonge” plasmacellen:	Rubeola
	Syphilis
„Overgangs-cellen’:	Mononucleosis infectiosa
Reuscellen van STERNBERG:	Ziekte van HODGKIN
Cellen van Retotheelsarcomen	
Tumorcellen:	Metastatische tumoren.

Behalve deze drie groepen kunnen nog een aantal celbeelden worden aangetroffen bij puncties van zwellingen, die niet door gezwollen lymphklieren worden veroorzaakt. Deze aandoeningen werden bij de bespreking der klinische differentiaaldiagnostiek genoemd. In de meeste gevallen wordt daarbij weinig of geen punctaat verkregen. Bij de cysteuse aandoeningen aan de hals is het niet zelden mogelijk door de punctie tot een diagnose te komen. De kenmerkende beelden, die bij de branchiogene cysten worden gezien, zullen later worden beschreven.

I. PUNCTATEN MET NORMALE CELLEN

Hyperplasiën, lymphosarcoom, lymphatische leucaemie, chronische ontstekingen

Bij het toenemen van het aantal normale cellen in de lymfklieren mag worden gesproken van hyperplasie. Zooals reeds werd vermeld bij de beschrijving van het normale lymfklierpunctaat, is het vaststellen van de juiste celverhoudingen in de lymfklieren door middel van de punctiemethode niet goed mogelijk. Hetzelfde geldt ook voor de lymfklieren, die door hyperplastische processen vergroot zijn. De techniek is daarvoor te zeer van locale factoren afhankelijk, en de celhoeveelheden in de punctaten te zeer inconstant, dan dat men aan door tellingen verkregen getallen eenige waarde mag hechten. De klinische factoren zullen bij de beoordeeling dan ook steeds in aanmerking moeten worden genomen. Slechts wanneer een lymfklier bij onderzoek vergroot blijkt te zijn, hetgeen in het algemeen reeds het geval is indien de klier bij palpatie kan worden gevoeld, en in het punctaat geen andere dan normale cellen worden aangetroffen, mag worden aangenomen, dat een hyperplasie in het spel is.

Door PAVLOVSKY is het eerst, met vergelijking van histologische beelden en punctaten, nagegaan, in hoeverre een onderscheid moet worden gemaakt, tusschen verschillende vormen van hyperplasie. Hij verdeelt de hyperplasiën, aan de hand van de gegevens uit de punctaten verkregen, als volgt:

- 1) „Hiperplasia evolutiva comun”
- 2) „Hiperplasia estacionada”
- 3) „Hiperplasia evolutiva uniforme”.

Hierbij worden het klinische verloop en de morphologie tezamen als maatstaf genomen, hetgeen tot verwarring moet leiden. Op grond van de gegevens bij onze punctaten verkregen, lijkt het beter de hyperplasiën te rangschikken naar de cytologische verschillen:

Gelijkmatige hyperplasie: waarbij toeneming wordt gezien van alle cellen in gelijke mate.

Eenzijdige hyperplasie: waarbij op de voorgrond staan

toeneming van de reticulaire elementen

toeneming van de lymfoïde elementen.

Bij de *gelijkmatige hyperplasie* zijn alle cellen in hun normale verhoudingen toegenomen. Het punctaat maakt een „volleren” indruk dan dat, wat bij punctie van normale klieren wordt verkregen (zie Fig. 3), doch kan ook, indien bloed of weefselvocht mede werd opgezogen, geheel hetzelfde aspect vertoonen. De cellen liggen diffuus verspreid, doch

op meerdere plaatsen kan men heele velden met dicht op elkaar liggende lymphocyten waarnemen. Dit laatste is vooral het geval bij de meer celrijke punctaten. Men ziet deze beelden bij beginnende ontstekingen van de lymphklieren door bekende of onbekende aetiologie (PAVLOVSKY, STAHEL), en bij beginnende primaire aandoeningen van malignen aard. Ook wanneer in de lymphklier zich een metastase van een maligne tumor ontwikkelt welke aanvankelijk slechts tot een zeer klein gebied beperkt kan blijven, kan in de rest van de klier dit beeld worden gezien. In het algemeen is de gelijkmatige hyperplasie een uiting van een reactief proces in de lymphklier. Zekerheid omtrent de aetiologie hiervan wordt met de lymphklierpunctie niet verkregen. Indien de klierzwellling blijft bestaan, dient men de punctie na eenige weken te herhalen. Niet zelden is het beeld dan duidelijker geworden, en blijkt het mogelijk te zijn tot een diagnose te komen.

In het punctaat van lymphklieren die gezwollen zijn bij vaccinaties of andere aandoeningen, die met sterke vorming van immuunstoffen gepaard gaan, wordt meestal hetzelfde beeld gevonden. Soms worden hierbij echter een verhoogd aantal stamcellen gezien, en een lichte vermeerdering van plasmacellen.

Bij de *reticulaire hyperplasiën* overheerschen in het punctaat de reticulaire cellen. Niet altijd zijn dit typische reticulaire cellen, zooals beschreven werden bij het normale lymphklierpunctaat. Het cytoplasma kan onscherp eindigen in de omgeving, maar niet zelden vindt men om de kern een goed begrensde rand van lichtblauw protoplasma. Het is een open vraag of deze wisselende begrenzing van het protoplasma een gevolg is van de punctietechniek, en of de scherp omgrensde reticulumcellen, die in het punctaat worden gezien, ook in de lymphklier reeds uit het reticulum losgeraakt waren. Waarschijnlijk is dit laatste het geval. Het typische aspect van de kernstructuur is het eenigste middel om een cel als reticulumcel te kunnen betitelen, en andere criteria, om dit in ieder voorkomend geval met zekerheid uit te kunnen maken, ontbreken. Hieruit volgt wel, dat de interpretatie van punctaten, waarbij toeneming van reticulaire cellen op de voorgrond staat, zeer moeilijk is. Een scherp onderscheid tusschen aandoeningen, die in de pathologische anatomie bekend zijn, en die met reticulaire woekeringen gepaard gaan, (sinuscatarrh, chronische ontstekingen, reticulosen, etc.), kan met de punctie-methode niet worden verkregen. Wanneer naast de vele reticulumcellen ook veel lymphocyten worden gezien, is een ontstekingsreactie waarschijnlijker dan wanneer bijna uitsluitend reticulaire cellen worden gevonden. In dit laatste geval zal een sterkere woekering van het reticulum moeten worden aangenomen, en de mogelijkheid van een beginnende primaire aandoening van het lymphoïde systeem moeten

worden overwogen. Bij deze aandoeningen wordt echter een overvloediger punctaat verkregen dan bij ontstekingen, en blijkt de consistentie van het klierweefsel bij de punctie veel weeker en homogener te zijn.

Een eentonig beeld wordt gezien in de punctaten van klieren, waarbij vooral de *lymphoïde* elementen zijn toegenomen. Bijna uitsluitend lymphocyten worden gevonden bij de lymphatische diathese, bij sterk toxische reacties, bij het lymphosarcoom en de lymphatische leucaemie. De „oudere” lymphocyten beheerschen het beeld in de beide eerste gevallen. Daarbij is voor het stellen van een diagnose het punctaat zelden voldoende, en zullen de clinische gegevens steeds ook mede in aanmerking moeten worden genomen.

Gemakkelijker is de interpretatie van het klierpunctaat bij het *lymphosarcoom* en de *lymphatische leucaemie*. Hierbij wordt steeds een uiterst celrijk punctaat verkregen uit de klieren, die duidelijk vergroot en zeer week van consistentie zijn. Deze celrijkdom uit zich macroscopisch in het aspect van het punctaat dat melkachtig-wit is, en soms zoo rijkelijk kan worden opgezogen, dat in het eerste oogenblik aan pusvorming wordt gedacht. Dit melkachtige, iets taaie punctaat, is zoo typeerend, dat bij eenige ervaring alleen macroscopisch reeds de diagnose kan worden gesteld. Met de gewone kleuringsmethoden krijgt het preparaat macroscopisch een donkerblauw aspect. Microscopisch is de celrijkdom zoo groot, dat in sommige gedeelten van het uitstrijkje beelden worden gezien, die dezelfde indruk geven als een histologisch preparaat. Bij beide aandoeningen overheerschen, naast vele „oude” lymphocyten, de „jongere” lymphocyten en lymphoblasten, en een onderscheid tusschen beide aandoeningen is in het punctaat evenmin mogelijk als in het histologische praeparaat. Bij het lymphosarcoom, vooral bij het lymphocytair type, overheerschen vaak de „oudere” lymphocyten, terwijl bij de lymphatische leucaemie meer de „jongere” lymphocyten en lymphoblasten het beeld beheerschen. Ook worden bij het lymphosarcoom meer mitosen gevonden dan bij de lymphatische leucaemie, waar deze tot de zeldzaamheden behooren.

Het bloedbeeld geeft voor het stellen van de diagnose den doorslag. De diagnose lymphosarcoom mag slechts gesteld worden, indien, bij een normaal bloedbeeld, met herhaalde puncties steeds hetzelfde uiterst celrijke en eentonige punctaat wordt verkregen.

Wanneer een acute ontsteking van een lymphklier een meer *chronisch* karakter gaat dragen, hetgeen clinisch tot uiting komt in een verkleining van de klier, en het vaster worden van de consistentie, nemen in het punctaat de polynucleaire cellen af, en worden steeds meer mononucleaire cellen gevonden. Het celbeeld is aanvankelijk nog vrij celrijk en tusschen een overheerschend aantal lymphocyten worden enkele

reticulaire cellen, macrophagen en lipophagen gezien, en ook vrij vele stamcellen of „jonge ronde cellen”, die door sommige schrijvers worden beschouwd als de morphologische uiting van een optredende immuniteit. Dit beeld is typeerend voor de chronische niet-specifieke ontsteking van de lymphklier. In fig. 8 is een afbeelding gegeven van een dergelijk punctaat, waarbij de beschreven cellen en het algemeene aspect duidelijk te zien zijn. In latere stadia gaat in de lymphklier de bindweefselvorming overheerschen, en bij de punctie kan dit met de naald worden gevoeld aan de vastere en „korreliger” consistentie. Het punctaat is dan minder celrijk, en bestaat bijna uitsluitend uit lymphocyten, die vrij „dun gezaaid” door het preparaat voorkomen. Polynucleairen worden daarbij zelden meer gezien. De meeste cellen bevinden zich aan het einde van het uitstrijkje, en in het midden kunnen de cellen zelfs geheel ontbreken. Ook hier zullen bij de beoordeeling de klinische gegevens mede in aanmerking moeten worden genomen.

II. PUNCTATEN MET OVERWEGEND POLYNUCLEAIRE LEUCOCYTEN

Acute en purulente ontstekingen

Bij de acute, banale lymphadenitis wordt in de beginstadia een hyperplastisch beeld gezien, zooals hierboven is beschreven. Wanneer de ontsteking toeneemt, uit zich dit klinisch in het optreden van collateraal oedeem, roodheid van de huid, en sterke pijnlijkheid, spontaan en bij druk. Ook de punctie is in deze gevallen vrij pijnlijk. Het gelukt niet steeds bij de punctie de klier te vinden, wanneer deze is omgeven door een dicht infiltraat. Het doorboren van de kapsel, die bij ontstekingen meestal verdikt is, wordt duidelijk gevoeld met de naald, evenals het verschil in consistentie tusschen het infiltraat en de klier zelf. Het punctaat is macroscopisch sereus, met vrij veel bloedbijmenging. Microscopisch worden bijna uitsluitend polynucleaire leucocyten gezien, en meestal veel macrophagen, gevuld met detritus en kernaafbraakproducten, en lipophagen (zie fig. 5, 6, 7). Lymphocyten worden meestal slechts in een beperkt aantal gevonden. Bij pusvorming zijn de meeste leucocyten gedegeneerd.

Het stellen van de diagnose is niet moeilijk, doch er moet steeds aan gedacht worden, dat de acute ontsteking secundair kan zijn, aan een ander proces in de lymphklier. Vooral bij de tuberculeuse ontsteking, met sterke verweking, worden beelden gezien, die hiermede zeer veel gelijkenis vertoonen. Bij de bespreking van de tuberculeuse ontsteking zal hierop nader worden gewezen. De aetiologie van de acute ontsteking kan uit het morphologische beeld van het punctaat niet worden vastge-

steld. Hiervoor zullen bacteriologisch onderzoek van het punctaat of van de verkregen pus moeten worden verricht.

Bij het teruggaan van het ontstekingsproces kunnen alle overgangen worden gezien tusschen de acute ontstekingsbeelden, en die welke bij de chronische ontstekingen werden beschreven. Plasmacellen en basophilie cellen worden daarbij zelden gemist.

III. PUNCTATEN MET ABNORMALE CELLEN

Epitheloïde cellen

De punctaten van lymphklieren met tuberculeuse ontsteking vertoonen wisselende beelden, overeenkomend met de verschillende aspecten, die ook bij het pathologisch-anatomisch onderzoek worden gezien.

Typeerend bij de punctie van tuberculeuse klieren is, dat de kapsel gemakkelijk wordt doorboord, en weinig weerstand biedt aan de naald. De consistentie, welke met de naald wordt gevoeld, is meestal week elastisch en homogeen.

In de beginstadia wordt vaak alleen een gelijkmatige hyperplasie gezien, zoodat het beeld dan niet is te onderscheiden van een beginnende banale ontsteking of een reactief proces. Bij de vormen, waarbij, ook histologisch, de vorming van tuberkels, en woekering van epitheloïde cellen overheerscht, (productieve vormen), worden ook in het punctaat meestal vele epitheloïde cellen gevonden, gerangschikt in typische groepjes met grijsblauw, vezelig protoplasma. Soms liggen deze cellen slechts met enkele bijeen. Het punctaat is verder vrij celarm, en bestaat bijna uitsluitend uit „oude” lymphocyten, en enkele makrophagen en lipophagen. De epitheloïde cellen zijn het beste te vinden aan de randen van de uitstrijkjes. In sommige gevallen worden ze elders zelfs geheel niet gezien. Het punctaat van een lymphklier, die bij het klinisch onderzoek verdacht is voor tuberculose, moet dus steeds zeer zorgvuldig worden doorzocht, omdat epitheloïde cellen niet zelden slechts op een enkele plaats worden gevonden.

Bij de vormen van tuberculeuse ontsteking, waarbij sterke verkazing en verweeking is opgetreden, wordt met de punctie een purulent-necrotische massa opgezogen. In de uitstrijkpraeparaten worden, naast veel amorphe necrotische celresten, die zich met de gewone kleuring slecht kleuren, veel lymphocyten gevonden, en slechts weinig polycytaire leucocyten. Steeds worden vrij veel makrophagen en lipophagen gezien. Epitheloïde cellen zijn niet gemakkelijk te vinden, maar bij nauwkeurig doorzoeken van de praeparaten gelukt het toch vaak

enkele groepjes aan te treffen. Ook deze kunnen degeneratieverschijnselen vertoonen, en daarom moeilijk te herkennen zijn.

Tenslotte zijn er vormen, waarbij secundaire infectie in de klier is opgetreden, met sterke verweeking, en ontstekingsverschijnselen in de omgeving. De punctaten bevatten dan veel polynucleaire leucocyten, grootendeels gedegeneerd, en oppervlakkig beschouwd gelijkt het beeld geheel op een banale purulente ontsteking. Er zijn echter verschillen op te merken. Het aantal leucocyten is meestal minder groot, dan bij een banale purulente ontsteking, en er worden meer lymphocyten gezien. Ook hier gelukt het nog vaak, bij nauwkeurig onderzoek, enkele groepjes epitheloïde cellen te ontdekken.

Ter bevestiging van de diagnose zal steeds in een van de uitstrijkjes een onderzoek naar tuberkelbacillen moeten worden verricht (ZIEHL-NEELSEN), en bij voldoende materiaal (pus) ook een cultuur of cavia-proef moeten worden ingezet.

Er bestaat in de literatuur geen eenstemmigheid over de waarde van het voorkomen van de epitheloïde cellen in het punctaat bij tuberculeuse ontstekingen. Daarbij wordt de indruk verkregen, dat de onderzoekers, die meenen dat deze cellen voor tuberculose wel typeerend zijn, maar slechts zelden worden gevonden, hun onderzoek niet volledig hebben verricht, en onvoldoende aandacht hebben besteed aan het uitgebreid doorzoeken van de praeparaten, en het nauwkeurig bezien van de cellen. Zoo geven de afbeeldingen in de monografie van STRUNGE, een geheel onvoldoende indruk van de epitheloïde cellen, en door deze schrijver wordt reeds a priori medegedeeld, dat het histologische beeld van de tuberculeuse lymphadenitis de mogelijkheid van het stellen van de diagnose door puncties uitsluit. Bij 29 patiënten kon hij slechts in 3 gevallen in het punctaat epitheloïde cellen aantoonen. Ook door ALBAHARY wordt het stellen van de diagnose tuberculose, door middel van de punctietechniek, onmogelijk geacht. In alle door hem onderzochte gevallen (de aantallen worden niet vermeld), werd slechts pus opgezogen. Tot geheel andere conclusies komt STAHEL, die na een zeer nauwkeurige beschrijving van de epitheloïde cellen, geïllustreerd met voortreffelijke microfoto's, onderscheid maakt tusschen de verschillende beelden, die bij tuberculose kunnen worden gezien, en de diagnose in de meeste gevallen mogelijk acht. Ook LEITNER, PAVLOVSKY, WEIL, TISCHENDORF, SCHILLING, achten de diagnose door het vinden van epitheloïde cellen in de meeste gevallen mogelijk. Het vinden van epitheloïde cellen achten deze schrijvers typeerend voor tuberculose en de ziekte van BESNIER-BOECK. De ervaringen, die wij konden opdoen bij 43 patiënten met tuberculose van de lymphklieren, sluiten geheel aan bij de bevindingen van deze laatste onderzoekers. In alle gevallen waarin epitheloïde cellen werden

gevonden, kon de diagnose tuberculose of ziekte van BESNIER-BOECK door het verdere clinische verloop, het vinden van tuberkelbacillen of het aantoonen van actieve tuberculose elders in het lichaam, worden bevestigd.

In het punctaat van gezwollen lymphklieren bij de ziekte van BESNIER-BOECK, worden de epitheloïde cellen gevonden in een grooter aantal dan in den regel in tuberculeuse klieren wordt gezien. Ook hier liggen zij dicht opeen in groepjes, soms zelfs in groote velden (STAHEL). Necrose wordt daarbij in de punctaten nooit gezien. Het is niet mogelijk op deze beelden de diagnose: ziekte van BESNIER-BOECK met zekerheid te stellen. De clinische gegevens, het Röntgenonderzoek en de negatieve reactie van v. PIRQUET of MANTOUX zullen de vermoedelijke diagnose moeten bevestigen.

Jonge Plasmacellen

Wanneer in het punctaat de plasmacellen, en de jonge plasmacellen het beeld beheerschen, zoodat bij kleine vergrooting een blauw aspect van het uitstrijkpraeparaat wordt verkregen, moet gedacht worden aan Rubeola of Lues. Het voorkomen van veel plasmacellen is echter niet typeerend voor deze beide aandoeningen alleen. Ook bij sommige chronische ontstekingen en immunologische reacties kunnen vrij veel plasmacellen worden gezien.

De clinische diagnose van Rubeola is van dien aard, het bloedbeeld zoo typeerend, dat zelden ertoe zal worden overgegaan door een punctie de aard van de multipele klierzwellingen aan de hals nader te onderzoeken. In de literatuur zijn hierover slechts weinig gegevens bekend. Door MOESCHLIN is getracht met sternaal- en lymphklierpuncties, de oorsprong van de vele plasmacellen in het bloed van patiënten met Rubeola, na te gaan. Hij heeft het voorkomen van vele plasmacellen, en jonge plasmacellen in de lymphklierpunctaten bij deze ziekte slechts kunnen bevestigen.

Bij lues is het echter niet steeds zoo gemakkelijk de aard van de lymphklierzwellingen bij het onderzoek vast te stellen. Bij het vinden van een primair-affect in het regionale stroomgebied van de gezwollen lymphklieren, is de oorzaak duidelijk. In het secundaire stadium kunnen gevallen voorkomen, waarbij de diagnose veel moeilijker is. Het vinden van een plasmocytair punctaat kan dan wijzen in de goede richting. Een typisch geval moge hier worden vermeld.

Een 19-jarige jongeman werd naar de Polikliniek van Prof. BORST verwezen wegens groote klierzwellingen, beiderzijds aan de hals, 6 weken bestaande, met de vermoedelijke diagnose: ziekte van HODGKIN. Bij onderzoek bleken de klieren tot duivenei groot te zijn, los van de huid en onderlaag, en

niet pijnlijk bij palpatie. Zij bevonden zich grootendeels achter de M. Sternocleido-mastoideus. Bij punctie werd een zeer celrijk punctaat verkregen, met talloze plasmacellen en vele jonge plasmacellen, stamcellen en „jonge” lymphocyten. Polynucleaire leucocyten waren slechts in een gering aantal aanwezig. Dit celbeeld gaf ernstige vermoedens, dat een luetische infectie in het spel kon zijn, doch de patient ontkende iedere mogelijkheid van besmetting. Bij nader onderzoek werden ook in de oksels en liezen kleinere lymphklieren gevonden, terwijl om de anus typische condylomata lata werden ontdekt. De lues-reacties in het bloed bleken sterk positief te zijn.

Op het belang van de punctie van klierzwellingen bij een primair-affect, voor het aantoonen van de *Treponema pallidum* is reeds gewezen.

„Overgangs-cellen” bij *Mononucleosis infectiosa*

Evenals het bloedbeeld, is het celbeeld van het klierpunctaat bij *Mononucleosis infectiosa* zeer wisselend van aspect, en afhankelijk van de phase in de ziekte, waarin het onderzoek wordt verricht. Wanneer in het bloedbeeld de typische overgangscellen (monocytoïde vormen en plasmocyttaire cellen) worden gezien, is het mogelijk ook in het klierpunctaat deze cellen te vinden. Het punctaat geeft een zeer bont beeld, waarin naast de overgangscellen in wisselende grootte en met vrij veel mitosen, ook veel plasmacellen en polynucleaire leucocyten worden gezien. (Fig. 12). In enkele gezichtsvelden kan het moeilijk zijn de cellen te onderscheiden van die bij het Retotheelsarcoom. (Fig. 13 en 24). Bij de *Mononucleosis infectiosa* zijn de cellen veel minder gelijkvormig aan elkaar, zij liggen steeds in los verband, terwijl ertusschen vele lymphocyten en polynucleaire leucocyten worden gezien. De kernen hebben bij de *mononucleosis infectiosa* geen reticulaire structuur, maar hebben een veel grover aspect. De diagnose is in de typische gevallen niet moeilijk, maar in de latere stadia van de ziekte wordt vaak slechts het beeld van een chronische ontsteking of gelijkmatige hyperplasie gezien. Een positieve reactie van PAUL-BUNNELL en het typische bloedbeeld kunnen de diagnose bevestigen.

Reuscellen van STERNBERG. Ziekte van HODGKIN

De vele mededeelingen, die in de literatuur reeds zijn verschenen over de diagnostiek van de ziekte van HODGKIN door middel van de lymphklierpunctie, kunnen worden samengevat in een opmerking van STAHEL: „dasz es möglich und gar nicht besonders schwierig ist, die typische Lymphogranulomatose aus dem Drüsenpunktat zu erkennen.” Sommige schrijvers (P. E. WEIL) gaan zelfs verder, en zijn de meening toegedaan, dat de diagnose ziekte van HODGKIN gemakkelijker te stellen is in het lymphklierpunctaat dan in het histologische beeld.

Bij de punctie, die meestal geheel pijnloos verloopt, blijkt de kapsel moeilijker te doorboren en harder te zijn, dan bij andere lymphklier-aandoeningen. Het weefsel van de klier voelt niet homogeen aan, doch maakt den indruk afwisselend hardere en zachtere gedeelten te bezitten. In de meeste gevallen wordt vrij veel materiaal opgezogen, en niet zelden worden daarin kleine weefselbrokjes gezien, met iets glazig aspect. De beelden, die in het punctaat worden gezien, kunnen een wisselend aspect vertoonen, zooals ook te verwachten is bij de verschillende vormen die patholoog-anatomisch kunnen worden onderscheiden. Voor het stellen van de diagnose op het punctaat is het noodzakelijk, dat steeds de volgende kenmerken worden aangetroffen:

- 1) Zeer sterke polymorphie van de cellen, zich uitend in het voorkomen van lymphocyten
 polynucleaire leucocyten
 plasmacellen
 eosinophile leucocyten;
- 2) Woekering van de reticulumcellen, waarbij alle overgangen worden gezien tusschen de reticulumcel en reuscellen;
- 3) Reuscellen van STERNBERG.

Het punctaat krijgt door deze cellen een typisch aspect, dat bij eenige ervaring snel kan worden herkend (fig. 15—20). Hoewel door eenige schrijvers (o.a. INTROZZI) getwijfeld wordt aan het constant en kenmerkend optreden van de reuscellen van STERNBERG bij de ziekte van HODGKIN, zijn de groote meerderheid der onderzoekers op dit gebied, zoowel wat betreft de histologie, als het celbeeld in het punctaat, op grond van persoonlijke ervaringen ervan overtuigd, dat de typische reuscellen van STERNBERG steeds en alleen bij de ziekte van HODGKIN (en soms bij de mycosis fungoïdes) worden aangetroffen. (POTTER, PULLINGER, WALLHAUSER, STAHEL, TISCHENDORF e.a.). Ook bij de 33 gevallen van de ziekte van HODGKIN, die wij konden onderzoeken, werden steeds de reuscellen van STERNBERG in het punctaat aangetroffen. Bij andere aandoeningen werden zij nooit gevonden.

Het is niet mogelijk alle variaties te beschrijven die het celbeeld bij deze ziekte kan vertoonen. Een onderscheid tusschen de verschillende fasen in het ziekteproces, zooals deze in de histologische praeparaten kunnen worden gezien, is in de punctaten niet steeds mogelijk. Hoewel een celsoort kan overheerschen, en de onderlinge verhoudingen der cellen sterk kunnen wisselen, worden toch steeds de drie hierboven genoemde kenmerken in ieder punctaat aangetroffen. Wanneer de reuscellen van STERNBERG ontbreken, mag de diagnose niet worden gesteld.

Retotheelsarcomen

Tot de moeilijkste diagnoses die op het klierpunctaat kunnen worden gesteld, behooren zeker de retotheelsarcomen. Het is begrijpelijk, dat beelden, die reeds histologisch zooveel aanleiding geven tot controversen bij de interpretatie, ook in het klierpunctaat groote moeilijkheden kunnen veroorzaken. Typeerend voor de sarcomen van het reticulum, is het ontbreken van lymphocyten in het punctaat, hetgeen overeenkomt met het volkomen verdwijnen van de normale lymphklierstructuur in het histologische beeld. Het celbeeld wordt beheerscht door de, hierboven reeds beschreven, retotheelsarcoomcellen. Vele mitosen, ten deele atypisch, en de vrij sterke polymorphie der cellen, waarin steeds nog de reticulaire structuur is te herkennen, alsmede het liggen in syncytiaal verband, zijn hierbij kenmerkend (fig. 23—26).

De cellen zijn soms zeer gemakkelijk laedeerbaar, zoodat wanneer niet voorzichtig wordt uitgestreken, in het praeparaat slechts lang uitgetrokken kernen worden gezien.

Het verschil met de reticulaire hyperplasie bestaat vooral in het voorkomen van veel lymphocyten bij deze laatste aandoening, terwijl daarbij de mitosen ontbreken, en de polymorphie der kernen veel geringer is. Toch zal het onderscheid in de praktijk vaak zeer moeilijk zijn.

Reticulosen

Hetzelfde geldt voor de reticulosen, waarvan de punctiebeelden in de literatuur nog niet voldoende zijn beschreven. Onze ervaring bij twee gevallen, hoewel bevestigd door histologisch onderzoek, is te klein om hier met zekerheid de verschillen te kunnen aangeven. Mitosen werden in veel geringer mate gezien, terwijl de cellen een meer monocytair karakter hadden. In twijfelgevallen is een proefexcisie zeker gewenscht.

Cellen van metastatische tumoren

Een van de diagnoses, die snel door middel van de lymphklierpunctie kunnen worden gesteld, is die van een metastatische tumor in de lymphklier. Er werd reeds gewezen op de kenmerken van de tumorcellen, en het epitheliale karakter, dat deze in het punctaat kunnen hebben. Bij de punctie is de klier meestal hard van consistentie, terwijl met de naald geen homogeen weefsel wordt gevoeld. Bij groote metastasen kan de consistentie echter ook zeer week zijn.

Het opgezogen materiaal bevat vaak weefselbrokjes, en bloedbijmenging is geen zeldzaamheid. Vooral bij kleine, geïsoleerde klierzwellingen blijkt het nut van de klierpunctie. Men komt er niet licht toe

een kleine zwelling te laten exstirpeeren, en het vinden van tumorcellen kan een groote verrassing zijn. In de praeparaten zijn lymphocyten en polynucleaire leucocyten steeds te vinden. Bij secundaire ontstekingen kunnen zelfs vrij veel polynucleaire leucocyten worden gevonden (fig. 29). Ook lipophagen en macrophagen ontbreken zelden. De macrophagen bevatten veel kernresten, vermoedelijk afkomstig van de kernafbraak door de infiltratieve groei van het tumorweefsel. Soms kan het moeilijk zijn tumorcellen, die door degeneratie sterke vacuolisatie en vervetting vertoonen, te onderscheiden van de lipophagen. De reticulaire kernstructuur, die bij de lipophagen nooit ontbreekt (fig. 6) maakt het onderscheid mogelijk.

Zooals reeds werd vermeld, is het niet mogelijk in de punctaten het type van het carcinoom te onderscheiden. Wel gelukt het in zeldzame gevallen een metastase van een maligne melanoom te herkennen aan de minder groote polymorphie der cellen, en het voorkomen van cellen met pigment (fig. 21; 32, 15 en 16).

Behalve de genoemde abnormale cellen kunnen in de lymphklierpunctaten soms nog cellen worden gezien, die eveneens in normale punctaten ontbreken.

In de twee gevallen van Reticulose, die wij konden waarnemen, werden vele groote cellen van reticulair karakter gezien, die een sterk geïobde, monocytoïde kern bezaten, en een diep-blauw protoplasma. De cellen lagen bijna alle los van elkaar. Daarnaast kwamen in de punctaten uitsluitend gewone reticulumcellen voor, en geen lymphocyten of andere lymphkliercellen. Onze beide gevallen zijn niet voldoende om daarmee een kenmerkend beeld voor de reticulosen te mogen vaststellen. Toch lijkt het niet uitgesloten, dat het later, indien in de literatuur meer gevallen bekend worden, mogelijk zal blijken te zijn door de aanwezigheid van deze groote monocytoïde cellen, die veel overeenkomst vertoonen met de cellen in het bloed bij de monocytenucleaemie, doch aanmerkelijk grootter zijn, de diagnose Reticulose te stellen.

Bij de myeloïde metaplasie (Diphtherie) en bij de myeloïde leucaemie zijn in het punctaat door sommige schrijvers (STAHEL, STRUNGE) myeloïde cellen gevonden, die veel overeenkomst vertoonen met de myeloïde cellen in beenmerg en bloed. Het herkennen van deze cellen is in de regel niet moeilijk.

In de klierpunctaten worden niet zelden tusschen de cellen blauw gekleurde „protoplasma-deeltjes” gevonden, die een iets korrelig, soms schuimig aspect vertoonen. Vooral bij celrijke punctaten wordt deze basophile substantie vaak gezien (fig. 14). De juiste aard en oorsprong van deze deeltjes is onbekend. Het feit, dat zij zich geheel kleuren als

het cytoplasma van de cellen, doet veronderstellen, dat het deelen van deze cellen zijn, mogelijk losgeraakt bij het uitstrijken van het punctaat. Eenige pathologische of diagnostische beteekenis kan er niet aan worden gehecht.

IV. PUNCTATEN BIJ ZWELLINGEN, DIE NIET DOOR LYMPHKLIEREN WORDEN VEROORZAAKT

In de meeste gevallen zal bij deze zwellingen, die bij de bespreking van de clinische differentiaaldiagnostiek werden vermeld, slechts bloed of weefselvocht, soms vetweefsel worden opgezogen. Celmateriaal zal slechts zelden worden verkregen.

Bij de cysteuse aandoeningen aan de hals is het echter vaak mogelijk in het verkregen cyste-vocht plaveiselcellen aan te toonen, waardoor de diagnose branchiogene cyste kan worden gesteld. Macroscopisch is het punctaat slijmig en dradentrekkend. Daardoor gelukt het niet steeds goede uitstrijkpraeparaten te maken. Het beste zijn de cellen te zien, indien gekleurd wordt met methyleenblauw 1% (fig. 22). Door STAHEL (1942) is een overzicht gegeven van alle processen aan de hals, die met holtevorming gepaard gaan. Hierbij wordt door hem aangegeven, dat alleen bij branchiogene cysten, en mediale halscysten de typische palveiselcellen in het punctaat worden aangetroffen. De aandoeningen met secundaire holtevorming door verweeking of pusvorming worden gemakkelijk bij de punctie herkend door het opzuigen van pus of necrotisch weefsel. Zooals reeds eerder werd medegedeeld, is het noodzakelijk hierbij steeds uitstrijkpraeparaten te maken, ter beoordeeling van de cellen in de pus. Niet zelden kunnen daarop belangrijke conclusies worden gemaakt, aangaande de aard van het proces.

EIGEN ERVARINGEN

Wanneer wij de resultaten nagaan, die werden verkregen bij de puncties, verricht bij 310 patiënten, gedurende de vier jaren, waarin de lymphklierpunctie door ons werd toegepast, dan kunnen deze, volgens de in het punctaat gestelde diagnose, als volgt worden gerangschikt:

Hyperplasiën: Gelijkmatige hyperplasie . . .	31
Reticulaire hyperplasie . . .	23
Lymphocyttaire hyperplasie . .	12
Chronische ontstekingen (niet-specifiek) . . .	35
Plasmocytair punctaat	12
Mononucleosis infectiosa	5
Acute ontsteking met veel polynucleairen } . .	41
Purulente ontstekingen }	

Tuberculose en ziekte van BESNIER-BOECK	43
Ziekte van HODGKIN	32
Reticulose?	2
Retothelsarcomen	12
Lymphosarcoom	3
Lymphatische leucaemie	9
Metastatische tumoren	41
Branchiogene cyste	2
Goedaardige tumor of speekselklier	2
Bij herhaalde puncties geen materiaal	5

Hierbij dient te worden opgemerkt, dat in vele gevallen niet met één punctie kan worden volstaan, en dat soms ook bij dezelfde patiënt meerdere klierzwellingen tijdens het onderzoek werden gepuncteerd. Bij de beoordeeling werden steeds alle gemaakte praeparaten in beschouwing genomen. Een meerdere malen herhaalde punctie werd als een gewoon onderzoek beschouwd, en bij de beoordeeling van de met de punctie-techniek verkregen resultaten, zooals deze hierboven werden weergegeven, is het aantal puncties, dat bij een patiënt werd verricht, buiten beschouwing gelaten.

In hoeverre de bij de punctie gestelde diagnoses overeen kwamen met de door het verdere klinische onderzoek, het ziekte-verloop, het bacteriologische of pathologisch-anatomisch onderzoek (proefexcisie of obductie) vastgestelde diagnoses, zal bij iedere hierboven genoemde groep worden nagegaan. Zooveel mogelijk werd getracht de diagnose door een proefexcisie te laten bevestigen. Dat dit niet steeds uitvoerbaar was is begrijpelijk.

De beoordeeling van het punctaat geschiedde volgens het in Hoofdstuk V (blz. 60) gegeven schema. Er werd daarbij getracht zoo weinig mogelijk de klinische gegevens mede bij het onderzoek te doen gelden.

Bezwaren van den patiënt tegen de ingreep werden slechts zelden geopperd, en indien vóór de punctie soms eenige angst kenbaar werd gemaakt, zonder uitzondering bleken alle patiënten na de punctie bereid, deze, zoo noodig, te laten herhalen. Bij de beschrijving van de techniek van de lymphklierpunctie (Hoofdstuk V) werden de complicaties en de moeilijkheden, die kunnen optreden, genoemd.

Onze ervaringen bij het bezien der praeparaten en de interpretatie der verkregen beelden, werden reeds verwerkt bij de beschrijving van de cytologie en de celbeelden, die kunnen worden gevonden.

Hyperplasiën

Zooals reeds eerder werd opgemerkt, beginnen bijna alle reactieve

veranderingen in de lymphklieren met een hyperplasie. Het is dus reeds à priori niet waarschijnlijk, dat bij het vinden van een hyperplastisch beeld in het punctaat eenige conclusie kan worden getrokken ten aanzien van het stellen van de juiste diagnose. Het blijkt ook bij onze gevallen, dat het vinden van een hyperplastisch celbeeld geen enkel zeker aanknooppingspunt voor een diagnose kan geven. Ook het onderscheiden in verschillende typen, gelijkmatige, reticulaire of lymphocyttaire hyperplasie, hetgeen in de meeste gevallen wel mogelijk bleek te zijn, kon hierbij geen duidelijker inzicht geven in de aard van de aandoening. In den regel betrof het gevallen, waarbij een ontstekingsfactor duidelijk was (infectieziekte, locale ontsteking). De betrekkelijk geringe klachten, en de snelle teruggang van de zwellingen, wettigden daarbij geen operatief ingrijpen, zoodat een proefexcisie slechts in 15 van de 66 gevallen met een hyperplastisch celbeeld mogelijk was. Zooals ook bij de ervaringen van andere schrijvers (TISCHENDORF, STAHEL) in de literatuur is beschreven, bleken bij deze gevallen de histologische beelden in het geheel niet in overeenstemming te zijn met de verschillende vormen van hyperplasie, die in het punctaat waren gezien. Histologisch kon slechts de diagnose chronische lymphadenitis of sinuscatarrh worden gesteld.

In de meeste gevallen, waar het betrof een klinisch duidelijk ontstekingsproces, werd het beeld van een *gelijkmatige hyperplasie* gevonden. (Roodvonk 4 gevallen, Diphtherie 6 gevallen, acute tonsillitis 12 gevallen, banale ontstekingen met lymphangitis aan de extremiteiten 2 gevallen). Niet minder dan 7 gevallen met dit celbeeld, waarbij geen zekere diagnose kon worden gesteld, bleken later een tuberculeuse lymphadenitis te hebben. Bij het daarna opnieuw nauwkeurig bezien van de praeparaten, werden geen epitheloïde cellen gevonden, zoodat deze diagnose op het celbeeld onmogelijk kon worden gesteld.

Bij de gevallen, waarbij in het punctaat het beeld van de *reticulaire hyperplasie* werd gevonden, was klinisch niet steeds een duidelijk ontstekingsproces aanwezig. Bij 14 gevallen bleef de diagnose, ook klinisch, geheel duister. Het betrof steeds patiënten, waarbij beiderzijds de halslymphklieren waren gezwollen, doch niet zeer sterk, terwijl de palpatie niet pijnlijk was. De algemeene toestand was goed. In 4 gevallen was een korte koortsp periode aan het ontstaan van de zwellingen vooraf gegaan, doch bij de overigen was dit niet duidelijk. De klierzwellingen bleven gemiddeld 6—12 weken bestaan, en verdwenen weer langzaam. Het bloedbeeld gaf geen aanwijzingen. De bezinkingssnelheid was bij 10 gevallen licht verhoogd, bij de overige 4 normaal. Een proefexcisie was bij geen der gevallen mogelijk. Het is waarschijnlijk dat deze zwellingen moeten worden opgevat als een uiting van een immunologisch proces van onbekenden aard.

In 6 gevallen was de overheersching van reticulair cellen zoo sterk, dat gedacht werd aan de mogelijkheid van een beginnende primaire lymphklieraanodening. In 2 van deze gevallen werd bij een later onderzoek (resp. na 14 en 20 weken) in het punctaat het beeld gevonden van de ziekte van HODGKIN, hetgeen door proefexcisie kon worden bevestigd. Een andere patiënt uit deze groep werd 6 maanden later opgenomen met sterk toegenomen zwelling van de lymphklieren, en duidelijke bothaarden. Bij de obductie werd de diagnose reticulumsarcoom gesteld.

De overige 3 patienten van deze groep konden niet verder worden gevolgd.

Bij een patiënt, met enkele harde lymphklieren in de rechter fossa supraclavicularis, werd in een der klieren een duidelijke tumormetastase gevonden, terwijl in een der andere klieren het beeld werd gezien van de reticulair hyperplasie. Het is mogelijk dat dit als een reactie moet worden opgevat op zich verspreidende tumorcellen. Proefexcisie werd in dit geval niet toegestaan.

Ten slotte werd het beeld van de reticulair hyperplasie ook gevonden bij een patiënt met een chronische erythrodermie, en multiële groote klierzwellingen.

Het celbeeld van de *lymphocytair hyperplasie* werd aangetroffen bij 5 patiënten met syphilis. Bij 3 hiervan bestond een primair affect, waarin de *Treponema pallidum* kon worden aangetoond; de beide andere patiënten hadden een secundaire lues, met sterk positieve serologische reacties in het bloed. Bij geen dezer gevallen was er een duidelijke toeneming van de plasmacellen in het punctaat, zooals in andere gevallen met lues werd gezien.

Hetzelfde celbeeld werd ook gevonden bij 4 gevallen met Mononucleosis infectiosa, waarbij de afwijkingen in het bloed reeds grootendeels waren teruggaan, en de klierzwellingen reeds kleiner waren geworden. De 3 overige gevallen, waarbij een lymphocytair hyperplasie werd gevonden, betroffen een driejarig kind met reeds lang bestaande multiële klierzwellingen, waarbij klinisch een „Lymphatische diathese” werd aangenomen, en 2 volwassenen, met multiële lymphklierzwellingen, waarbij gedacht werd aan een lymphatische leucaemie. Het bloedbeeld vertoonde in beide gevallen echter geen afwijkingen. In een dezer gevallen kon proefexcisie worden verricht, waarbij wel toeneming van de lymphoïde elementen in de lymphklier werd gezien, maar de structuur toch nog geheel behouden was gebleven. Door de oorlogsomstandigheden konden deze patiënten niet verder worden gecontroleerd. Dit is des te meer te betreuren, omdat hierbij mogelijk een beginnende lymphatische leucaemie heeft bestaan; het punctaat was daarvoor echter niet celrijk genoeg, en te weinig eentonig.

Samenvattend kan worden gezegd, dat ook naar onze ervaring, bij het vinden van een hyperplastisch beeld in het punctaat, geen zekere conclusie kan worden gemaakt aangaande de juiste aard van de aandoening. Men kan slechts aannemen te doen te hebben met een reactief proces, waarbij steeds vele mogelijkheden moeten worden overwogen, en primaire lymphklier-aandoeningen en metastatische tumoren niet kunnen worden uitgesloten. Voor het stellen van een zekere diagnose schiet de lymphklierpunctie bij deze gevallen zeker tekort.

Chronische ontstekingen

Het als *chronische niet-specifieke ontsteking* beschreven celbeeld werd gezien in 35 gevallen. De clinische diagnose kon ook in deze gevallen zelden door een proefexcisie worden bevestigd. Slechts bij 6 gevallen was dit mogelijk, en daarbij werd steeds de pathologisch-anatomische diagnose: chronische niet-specifieke lymphadenitis gesteld. In 25 gevallen betrof het resttoestanden na een acute lymphadenitis bij ontstekingen in de neus-keelholte of aan de extremiteiten. Bij 4 kinderen waarbij na een doorgemaakte Diphtherie de halsklieren vergroot bleven, werd hetzelfde beeld gevonden. Bij 2 gevallen bleek bij de proefexcisie een tuberculeuse lymphadenitis te bestaan, doch ook bij herhaald bezien van de uitstrijkpraeparaten was het niet mogelijk hiervoor eenige aanwijzing te vinden. Deze gevallen zijn dus wel een duidelijke waarschuwing tegen het aannemen van een niet-specifieke ontsteking in alle gevallen waarin dit celbeeld wordt gezien. Steeds zal ook hierbij de mogelijkheid van een tuberculeuse ontsteking moeten worden overwogen.

In een geval werden in het punctaat talloze fibroblasten gezien. Het betrof een okselklier, duivenei-groot, bij een man, die 7 weken tevoren een ernstige infectie aan de onderarm had doorgemaakt, met sterke lymphadenitis en lymphangitis. De klier in de oksel was veel groter en pijnlijker geweest, dan bij het onderzoek. Het is waarschijnlijk, dat het celbeeld in deze klier gevonden, moet worden opgevat als de uiting van een beginnende verbindweefseling van de klier.

Het vinden van het celbeeld van een chronische ontsteking geeft, evenmin als bij de hyperplasiën, geen enkele zekere aanwijzing ten aanzien van de aetiologie van het proces. Deze beelden hebben slechts waarde voor het stellen van de voorloopige vage diagnose: reactief proces, en bij het blijven bestaan van de klierzwellingen is herhaling van de punctie noodzakelijk, zoo noodig vele malen.

Plasmocytair punctaat

Het plasmocytair punctaat werd gezien bij 8 patiënten met lymph-

klierzwellingen in de lies bij een bestaand primair affect. In 6 gevallen gelukte het daarbij met de donkerveld techniek in het punctaat de *Treponema pallidum* aan te toonen. Drie patiënten vertoonden hetzelfde beeld in gezwollen lymphklieren aan de hals, en zij bleken bij verder onderzoek te lijden aan secundaire syphilis (sterk positieve serologische reacties).

Slechts bij een enkel geval van Rubeola kon punctie worden verricht. In de meeste gevallen is het ziektebeeld daarbij zoo duidelijk, en spelen de klierzwellingen een zoo ondergeschikte rol, dat dat vrijwel nooit een lymphklierpunctie voor het stellen van de diagnose noodzakelijk zal zijn. In ons punctaat werd een sterke toename van plasmacellen gezien, doch het geheele aspect was minder polymorph, dan het beeld bij de luetische aandoeningen.

Zooals bij de bespreking van de hyperplastische beelden werd vermeld, kunnen ook deze beelden bij luetische aandoeningen worden gezien. Er kan voor de luetische ontstekingen dan ook geen typeerend celbeeld worden beschreven. Het vinden van een plasmocytair punctaat moet echter steeds aan de mogelijkheid van een luetische infectie doen denken.

Mononucleosis infectiosa

Hoewel in totaal 9 patiënten werden gezien, bij wie door het typeerende bloedbeeld de diagnose Mononucleosis infectiosa kon worden gesteld, was slechts bij 5 dezer in het klierpunctaat het kenmerkende „bonte” celbeeld te zien, dat hierboven werd beschreven. In de overige 4 gevallen vertoonde het punctaat het beeld van de lymphoïde hyperplasie. Bij deze patiënten werd de punctie verricht in een stadium van de ziekte, waarbij de afwijkingen in het bloedbeeld reeds minder duidelijk waren. Voor de diagnose is de klierpunctie bij de Mononucleosis infectiosa ondergeschikt aan de bevindingen van het morphologische bloedonderzoek.

Acute en purulente ontstekingen

Het stellen van de diagnose bleek hier steeds zonder moeilijkheden te kunnen geschieden. De meeste gevallen betroffen patiënten met lymphangitis en een duidelijke infectiehaard aan een der extremiteiten, of acute ontstekingen in de neus-keelholte. Bij vier gevallen met diphtherie werd hetzelfde beeld gezien. Niet steeds kon een bacteriologisch onderzoek worden verricht, maar de klinische gegevens waren steeds zoo duidelijk door de aanwezigheid van een primaire infectiehaard, dat dit onderzoek voor de diagnose „acute ontsteking” niet noodzakelijk was.

Steeds was de huid tevens ontstoken, en in vele gevallen was de ont-

stoken lymphklier omgeven door een vast infiltraat. Macroscopisch was het aspect van het punctaat, behalve bij de purulente ontstekingen, steeds vrij bloederig, en ook microscopisch werden veel erythrocyten gezien.

Pusvorming kon steeds worden herkend aan de sterke degeneratieve veranderingen van de leucocyten in het punctaat. Niet altijd was daarbij ook macroscopisch pus opgezogen. Slechts wanneer dit het geval was, en veel pus werd verkregen, kon geen bruikbaar praeparaat voor cytologisch onderzoek meer worden vervaardigd. Bij minder sterke degeneratie waren de cellen in het punctaat steeds nog duidelijk te herkennen.

Zoals reeds werd medegedeeld bij de beschrijving van het „polynucleaire punctaat” is het niet steeds mogelijk bij het acute ontstekingsbeeld een tuberculeuse lymphadenitis uit te sluiten. Bij nauwkeurig onderzoek van onze punctaten bleek het mogelijk te zijn in 7 gevallen epitheloïde cellen aan te toonen; deze gevallen werden in ons overzicht gerekend bij de tuberculose. Bevestiging van de diagnose werd verkregen door het verdere verloop van de ziekte of door het aantonen van zuurvaste bacillen in het volgens ZIEHL-NEELSEN gekleurde uitstrijkpraeparaat (3 gevallen). Bij 8 gevallen, waarbij aanvankelijk de diagnose „acute purulente lymphadenitis” werd gesteld, bleek uit het verdere verloop, dat de aandoening toch van tuberculeusen aard moest zijn; ook bij herhaald doorzien van de praeparaten, bleek cytologisch de diagnose niet te kunnen worden gesteld. Dit wijst er dus opnieuw op, dat voor de diagnose tuberculose slecht een positieve bevinding, de aanwezigheid van epitheloïde cellen, waarde heeft, en dat het ontbreken van deze cellen een tuberculeuse ontsteking nooit kan uitsluiten.

Tuberculose en Ziekte van BESNIER-BOECK

Bij de 43 patiënten bij wie in het klierpunctaat epitheloïde cellen werden gevonden, op grond waarvan de diagnose tuberculose van de lymphklier werd gesteld, kon steeds bevestiging van deze diagnose worden verkregen door het pathologisch-anatomische onderzoek (14 gevallen), het kenmerkende verloop van de ziekte of door het aantonen van tuberkelbacillen. Bij 39 patiënten bevonden de klieren zich aan de hals, en slechts bij 4 gevallen werden deze in de oksel aangetroffen. In de liezen werden geen tuberculeuse klierzwellingen gevonden.

Behalve de 7 gevallen, waarbij een purulente ontsteking werd gevonden, met verspreid enkele epitheloïde cellen, welke gevallen reeds bij de acute ontstekingen werden vermeld, werd bij 12 patiënten met de punctie pus opgezogen. Hierin bevonden zich veel minder polynucleaire

leucocyten, dan bij de banale purulente ontstekingen wordt gezien, en veel meer lymphocyten. In de praeparaten verkreeg men een veel „cel-armere” indruk. Epitheloïde cellen werden erin vrij gemakkelijk gevonden.

In de overige gevallen werd steeds het celbeeld verkregen, dat reeds hierboven uitvoerig werd beschreven.

Bij 2 patiënten werden in het punctaat de epitheloïde cellen in grooter getale bijeen gezien, dan bij de meeste andere gevallen. Het klinische beeld, en de later verrichte proefexcisie maakten het mogelijk hier de diagnose ziekte van BESNIER-BOECK te stellen. Volgens PAVLOVSKI en STAHEL zou het mogelijk zijn bij deze beelden, waarbij de epitheloïde cellen in veel grooter getale worden gevonden, reeds bij de beoordeeling van het punctaat de diagnose ziekte van BESNIER-BOECK te stellen. De, zij het ook geringe, ervaring die wij bij de 2 genoemde patiënten hebben kunnen opdoen, kan deze opvatting niet bevestigen.

Als voorbeeld hoe in korten tijd met de klierpunctie de diagnose kan worden gesteld, moge het volgende geval vermeld worden:

Een 18-jarig meisje werd naar de polikliniek van Prof. BORST verwezen wegens subfebriele temperaturen, en toenemende lymphklierzwellingen aan de linkerzijde van de hals. Door de huisarts werd de vermoedelijke diagnose ziekte van HODGKIN gesteld. Bij onderzoek werden vrij vaste klieren gevoeld, tot duivenei-groot, met duidelijke infiltratie van het subcutane weefsel. In het punctaat werden zeer veel typische epitheloïde cellen gevonden, waarop de diagnose tuberculeuse Lymphadenitis werd gesteld. Een sterk positieve reactie van v. PIRQUET, en een actief longproces in de anamnese bevestigden de diagnose.

Ziekte van HODGKIN

Deze diagnose kon in 32 gevallen worden gesteld, waarbij in het punctaat steeds alle kenmerken werden gevonden, die bij de beschrijving van het celbeeld zijn vermeld. In 28 gevallen werd door een proefexcisie of bij de obductie de diagnose bevestigd. Het was hierdoor steeds mogelijk de punctaten nauwkeurig met de histologische beelden te vergelijken. Het was daarbij opvallend, dat het cytologische beeld, in de punctaten, hoezeer ook variërend door wisselende verhoudingen van de cellen, toch niet die groote verschillen vertoonde, die in de histologische praeparaten werden gezien. Reuscellen van STERNBERG konden in alle gevallen gemakkelijk worden gevonden. Eosinophile leucocyten werden niet constant in de praeparaten aangetroffen. Hetzelfde is in de histologie ook bekend, zoodat het ontbreken van deze cellen niet kan worden opgevat als een argument tegen de diagnose.

Een 24-jarige zeeman bezocht de polikliniek van Prof. BORST wegens dubbelzijdige klierzwellingen aan de hals. Bij palpatie waren deze klieren wisselend van grootte, boon- tot kersgroot, terwijl het onderhuidsche bindweefsel geïnfilteerd aanvoelde. De palpatie was niet pijnlijk. De zwellingen beston-

den reeds drie maanden en waren in een ziekenhuis in Engeland met warme pappen behandeld. Omdat de toestand niet verbeterde was patient met verlof naar Nederland terug gestuurd. Bij punctie werd het typische beeld van de ziekte van HODGKIN gevonden, met vele reuscellen van STERNBERG, en sterke polymorphie van de cellen en van het reticulum. Eosinophile cellen werden niet gezien. Een latere proefexcisie bevestigde de diagnose.

In de 3 gevallen waarbij een proefexcisie niet mogelijk was door weigering van den patiënt, maakten het verdere onderzoek, en het verloop van de ziekte, de diagnose wel zeer waarschijnlijk.

In een geval werd de diagnose ten onrechte gesteld op een retotheel-sarcoom, doordat het punctaat te vluchtig werd doorgekeken en een overheersching van reticulumcellen werd gezien met vrij veel mitosen, terwijl reuscellen van STERNBERG niet werden gevonden. Bij de gevraagde proefexcisie bleek het echter een zeer atypisch lymphogranuloom te zijn, met sterke woekering van het reticulum, en slechts zeer weinig reuscellen van STERNBERG. De uitstrijkpraeparaten werden daarna nog eens nauwkeurig bezien, en het gelukte inderdaad daarin meerdere reuscellen van STERNBERG te vinden. Het belang van het volledig doorzoeken van de verkregen uitstrijkpraeparaten wordt door dit geval nog eens onderstreept. Bij 2 gevallen uit deze groep werden eveneens slechts weinig reuscellen van STERNBERG gevonden, terwijl het celbeeld beheerscht werd door reticulaire cellen, en weinig polynucleaire en eosinophile leucocyten werden gezien. In een van deze gevallen waarbij later ernstige huidafwijkingen optraden, werd door den dermatoloog de diagnose *Mycosis fungoides* gesteld. Bij het andere geval, waar geen huidafwijkingen bestonden, werd bij histologisch onderzoek van de geëxcideerde klier ook ernstig aan de mogelijkheid van *Mycosis fungoides* gedacht. Onze ervaringen bij deze aandoening zijn te gering om eenige conclusie te kunnen trekken aangaande de mogelijkheid de diagnose met de punctie te stellen. De moeilijkheden die ook bij het patholoog-anatomische onderzoek van deze aandoening bestaan, maken het niet waarschijnlijk dat het mogelijk zal blijken de diagnose op het cytologisch beeld te stellen.

Reticulose

Zooals reeds werd vermeld, kon bij twee patiënten, waarbij patholoog-anatomisch in de lymphklieren het beeld van een reticulose werd gezien, een punctie worden verricht. Geen van beide patiënten had afwijkingen in het morphologische bloedbeeld. Er werd een celrijk punctaat gezien, waarin bijna uitsluitend reticulaire cellen werden gezien, met groote gelobde kernen, en sterk basophiel protoplasma. Deze cellen lagen veelal geheel los van elkaar, en de kernen vertoonden sterke variaties, zooals deze ook werden beschreven in de cellen, die bij patiënten

met Reticulose in het bloed werden aangetroffen (SNAPPER, 1938). Lymphocyten en „normale” lymphklier-cellen ontbraken in de punctaten vrijwel geheel.

Retotheelsarcomen

Bij de door ons onderzochte patiënten waren er 12 waarbij het celbeeld de diagnose Retotheel-sarcoom mogelijk maakte. In 11 gevallen werd ook een patholoog-anatomisch onderzoek ingesteld. De daarbij gevonden beelden waren steeds van maligne tumoren van het reticulum, en konden worden geclassificeerd in de groote groep der retotheelsarcomen. De gevonden beelden in het punctaat wisselden onderling sterk, doch steeds stond op de voorgrond een sterke atypie van reticulaire cellen, met vele mitosen, en vrijwel ontbreken van lymphoïde elementen.

Niet steeds werd de zwelling gevonden op plaatsen waar normaal ook lymphklieren aanwezig zijn.

Een 19-jarige jonge man werd opgenomen in de kliniek van Prof. BORST met sterke dyspnoe en cyanose. Bij het onderzoek werden verschijnselen van compressie van het mediastinum superius gevonden, en bij auscultatie een blazende systolische en diastolische soufflé gehoord, welke voortgeleid werden langs de geheele thoracale wervelkolom. Bij het Röntgenonderzoek bleek het hart sterk vergroot te zijn. Tusschen de 2e en 3e rib, naast de linkerrand van het sternum, was een kleine zwelling te voelen, waarin bij punctie het beeld van een retotheelsarcoom werd gezien. Een proefexcisie kon op die plaats niet worden verricht. Een intensieve bestralingskuur deed de verschijnselen snel teruggaan, en de algemeene toestand verbeteren. Helaas volgde na enkele maanden een recidief, waaraan de patient succombeerde. Bij obductie kon de diagnose worden bevestigd.

Lymphosarcoom en Lymphatische leucaemie

Het macroscopische aspect van het punctaat bij deze aandoeningen was steeds zoo karakteristiek, melkachtig wit, en overvloedig, dat het mogelijk lijkt hierop de diagnose te stellen. De gevallen met lymphatische leucaemie hadden alle het typeerend bloedbeeld en sternaalpunctaat, zoodat het resultaat van de klierpunctie voor de diagnose niet noodzakelijk was.

In 3 drie gevallen werd hetzelfde celbeeld gevonden, met daarbij echter een geheel normaal bloedbeeld. Slechts wanneer ook het sternaalpunctaat geen afwijkingen vertoonde in den zin van een lymphatische leucaemie, werd aangenomen dat de afwijking een lymphosarcoom was. Dit was bij deze 3 patiënten het geval.

Een 54-jarige tramconductor werd door zijn huisarts verwezen naar het Laboratorium van Dr. WYERS voor bloedonderzoek, wegens een kleine weeke klierzwelling onder de linker kaakrand, vermoedelijk van tuberculeusen aard. Bij de punctie werd macroscopisch een overvloedig melkachtig punctaat verkregen, dat microscopisch uiterst celrijk bleek te zijn, en uitsluitend te

bestaan uit lymphocyten en enkele lymphoblasten, met vrij veel mitosen. Het bloedbeeld en het sternumpunctaat waren geheel normaal, en de diagnose werd gesteld op Lymphosarcoom. De lymphklier werd verwijderd, en de patholoog-anatomische diagnose luidde: Lymphosarcoom of lymphatische Leucaemie. Bij een heronderzoek, een jaar later, bleek nog geen recidief te zijn opgetreden. Ook het bloedbeeld vertoonde geen afwijkingen.

Metastatische tumoren

De diagnose maligne tumormetastase kon bij 41 patiënten in het punctaat worden gesteld. Slechts bij 30 patiënten kon in aansluiting aan de punctie, of daarvoor proefexcisie worden verricht, waarbij steeds tumorweefsel in de histologische coupes werd gezien. Bij de overige gevallen was proefexcisie niet mogelijk door de plaats van de metastase, welke niet toegankelijk was voor chirurgische verwijdering, of door weigering van den patiënt. In deze gevallen werd steeds bevestiging van de diagnose verkregen door het verdere onderzoek, of door het klinische verloop, waarbij een primaire tumor duidelijk werd, of verdere metastaseering de maligne aard van het proces deed blijken. Zooals reeds werd medegedeeld was het niet mogelijk de aard van de maligne tumor in het punctaat vast te stellen.

Bij een vrouw van 28 jaar, opgenomen op de Interne afdeeling van Dr. PEUTZ, bestond reeds enkele maanden een rechtzijdige pleuritis, die aanvankelijk imponeerde als te zijn van tuberculeusen aard, hoewel de caviaproef van het pleurapunctaat negatief verliep. In de rechter fossa supraclavicularis werd een boongroot kliertje gevoeld, waarin bij punctie een maligne tumor kon worden aangetoond. Het verdere verloop en de obductie bevestigden de diagnose longcarcinoom.

Bij een 72-jarige man bestond sedert 4 maanden een kersgrootte klier onder de rechter onderkaakrand. Een proefexcisie werd door den patient geweigerd. De klier was niet pijnlijk, en voelde hard en glad aan. Er werd in het Laboratorium van Dr. WYERS een punctie verricht, en in het punctaat werden, behalve veel lipophagen, ook duidelijke tumorcellen gevonden. Een vluchtig onderzoek van de neus-keelholte leverde geen resultaat op. Bij een nauwkeurig onderzoek werd echter door den neus-keel-oorarts (Dr. P. SIMONS) in de hypopharynx een klein ulcus gezien, waarin bij de proefexcisie een plaveiscellen-carcinoom werd aangetoond. Patient werd behandeld met Röntgenbestraling volgens COUTARD, en bij een onderzoek na 14 maanden bleek geen uitbreiding van het carcinoom te zijn opgetreden.

Bij twee gevallen, waarbij tevoren door proefexcisie de diagnose *maligne melanoom* was gesteld, werd een vrij typeerend beeld gevonden, met vele ovale kernen, vrij rijk aan chromatine, en geringe polymorphie. De celgrenzen waren niet duidelijk. In een geval werden vrij veel cellen gezien, waarin kleine vacuolen en ophooping van pigment. (fig. 21; 32, 15 en 16).

Branchiogene cyste

Bij 2 patiënten met een pruimgroote, weeke zwelling onder de kaak-

hoek, werd bij de punctie een visceuse, lichttroebele vloeistof verkregen, waarin vele typische plaveiscellen werden gezien. In een van deze beide gevallen werd de zwelling geëxstirpeerd, en de diagnose branchio-gene cyste gesteld. In het andere geval werd de diagnose alleen in het punctaat gesteld.

Goedaardige tumor of speekselklier

In twee gevallen werd een zwelling gepuncteerd, welke zich bevond vóór het oor, en vrij vast aanvoelde. Er werd slechts weinig punctaat verkregen, en daarin werden enkele groepjes van kleine cellen gezien, met ovale, regelmatig gevormde kernen. De cellen waren zeker niet van lymphocytair aard. In een geval werd de zwelling geëxstirpeerd, en bij histologisch onderzoek de diagnose mengtumor van de parotis gesteld. In het andere geval ging de zwelling na korten tijd geheel terug, en aangenomen moest worden dat het een zwelling van de parotis was geweest.

Ondanks herhaalde puncties gelukte het in 5 gevallen niet om eenig materiaal uit bestaande zwellingen te verkrijgen. Steeds voelden deze zwellingen zeer hard aan, en gedacht werd aan een fibroom of sterk verbindweefselde klieren. Dit laatste bleek bij een patiënt, na verwijdering van de zwelling, inderdaad het geval te zijn. In een tweede geval bleek de zwelling te worden veroorzaakt door een scirrheus carcinoom, met zeer sterke bindweefselwoekeringen. In de overige gevallen kon geen histologisch onderzoek plaats vinden, doch uit de gegevens van de anamnese en het locale onderzoek werd het zeer waarschijnlijk, dat de, goed afgegrensde, harde zwellingen als fibromen konden worden beschouwd.

De gegevens, die met de lymphklierpunctie bij onze patiënten werden verkregen, en de conclusies die daaruit kunnen worden getrokken ten aanzien van de waarde van deze methode voor de diagnostiek, zullen in het volgende hoofdstuk worden samengevat.

HOOFDSTUK VII

DE DIAGNOSTISCHE WAARDE VAN DE LYMPHKLIERPUNCTIE

Voor het bepalen van de practische bruikbaarheid van de lymphklierpunctie bij de diagnostiek van gezwollen lymphklieren, zal moeten worden aangetoond, dat de techniek zich leent voor geregelde toepassing, zoowel aan het ziekbed als bij ambulante patiënten, en dat geen complicaties of ernstige gevaren bij het gebruik ervan dreigen. Ook zal de ingreep geen ernstige bezwaren van de zijde van den patiënt mogen oproepen. Vervolgens zal het beoordeelen van de praeparaten voor den onderzoeker geen onoverkomelijke moeilijkheden mogen opleveren, en van deze geen al te zeer gespecialiseerde vooropleiding mogen vergen. Tenslotte zullen de resultaten betrouwbaar moeten zijn, en overeenkomen, met de diagnoses, gesteld door het patholoog-anatomische of bacteriologische onderzoek.

Wat de *techniek* betreft kan worden vastgesteld, dat met de beschreven methode bij onze 310 gevallen nooit eenig bezwaar van de zijde van den patiënt werd vernomen, en dat deze steeds bereid bleken, wanneer herhaling van de punctie noodzakelijk was, een nieuwe punctie te laten verrichten. Soortgelijke ervaringen worden ook vermeld door andere schrijvers, die met dunne naalden hun puncties verrichtten (STRUNGE, ALBAHARY). Ook bij de punctie zelf, en het kleuren van de praeparaten werden, indien de beschreven techniek nauwkeurig werd gevolgd, slechts zelden moeilijkheden ondervonden. Deze werden reeds uitvoerig in Hoofdstuk V vermeld. Het is een niet te onderschatten voordeel, dat het, bij gebruik van deze methode, vaak reeds na 20 minuten (punctie en kleuring van het praeparaat) mogelijk is een zekere diagnose te stellen, waardoor den patiënt andere onderzoekingen kunnen worden bespaard.

Het *beoordeelen* van de praeparaten kan in het begin aanleiding geven tot niet geringe moeilijkheden voor den onderzoeker, vooral indien deze opcytologisch gebied niet of weinig geschoold is. Uit de door ons gegeven afbeeldingen van punctaten zal het echter duidelijk zijn, dat bij deze methode zoo karakteristieke beelden worden verkregen, en dat de verschillen tusschen de cellen zoo markant kunnen zijn, dat na het nauwkeurig bezien van een aantal praeparaten, en het geregeld toepassen

der methode, ook den aanvankelijk in dit gebied ongeschoolde in staat zal zijn de beteekenis van de gevonden celbeelden naar waarde te schatten. Het is daarbij noodzakelijk aanvankelijk de bevindingen zoveel mogelijk door een proefexcisie te laten bevestigen, vooral indien twijfel bestaat bij het stellen van de diagnose. Slechts op deze wijze zal voldoende inzicht worden verkregen in de cytologie van de lymphklieren, om een juiste, critische beoordeling van de punctaten mogelijk te maken. Door NAEGELI is gewezen op de noodzakelijkheid van een langdurige ervaring bij het beoordelen van haematologische en cytologische celbeelden: „In den Naturwissenschaften gilt es als absolut selbstverständlich, dasz zur Unterscheidung schwieriger Arten und Varietäten nur der Spezialist nach jahrelanger oder jahrzehntelanger Erfahrung richtige Diagnosen stellen kann. Bei gewissen hämatologischen Diagnosen glauben aber manche Leute, die Dinge müssen derart einfach liegen, dasz man sich fast ohne jede Übung und Erfahrung zurecht finde. Im ganzen Gebiet der Naturwissenschaften erkennt man aber heute immer mehr, wie unberecht eine Auffassung der Dinge ist, die glaubt, alles als einfach hinstellen zu können" ¹⁾. Men zal dan ook de lymphklierpunctie als bruikbare methode stellig niet van de hand kunnen wijzen op grond van het feit, dat bij de interpretatie door den onervarene belangrijke moeilijkheden kunnen worden ondervonden, en ernstige fouten kunnen worden gemaakt.

Over de *betrouwbaarheid* van de met deze methodiek verkregen resultaten, is in de vorige hoofdstukken reeds menige opmerking gemaakt. De ervaringen van de onderzoekers op dit gebied wijzen alle erop, dat bij de belangrijkste aandoeningen van de lymphklieren de gegevens uit het punctaat overeenstemmen met de patholoog-anatomische bevindingen. Dat hierbij niet alle meeningen overeenstemmen, kan worden verklaard uit de verschillen in opvatting, die bestaan bij het beoordelen van de patholoog-anatomische beelden, en de meer of minder groote nauwkeurigheid, bij het verrichten van het cytologische onderzoek. Met nadruk wordt er in de literatuur op gewezen, en de door ons verkregen ervaringen kunnen dit geheel bevestigen, dat slechts het vinden van duidelijk gekarakteriseerde en goed omschreven celbeelden voor het stellen van een diagnose van waarde zijn. Het aantreffen van een hyperplastisch beeld wijst slechts op een reactief proces in de lymphklier, en kan geen der bekende aandoeningen van de lymphklieren uitsluiten. Het vinden van het celbeeld eener ontsteking, hetzij acuut, chronisch of purulent, veroorlooft niet eenige conclusie te trekken ten

¹⁾ geciteerd uit: K. ROHR, Das Menschliche Knochenmark, Leipzig, Thieme Verlag 1940.

aanzien van de aetiologie der ontsteking, tenzij gesteund door een bacteriologisch onderzoek, of het vinden van epitheloïde cellen. Hiermede zijn tevens de *beperkingen* van de methode aangegeven.

De ervaringen, welke in het voorafgaande hoofdstuk werden vermeld, zijn in een tabel gerangschikt, waarmede een duidelijk overzicht kan worden verkregen van de met de puncties bereikte resultaten. De onvolledige diagnoses, die werden gesteld, berusten in hoofdzaak op het aantreffen van een hyperplastisch beeld, of van een ontsteking. Indien men steeds vasthoudt aan de beperking, die het vinden van dergelijke beelden voor het stellen van de diagnose moet opleggen, kunnen moeilijkheden daarbij worden vermeden.

Bij de interpretatie van de beelden welke worden gevonden bij de primaire maligne aandoeningen van de lymphklieren, zullen fouten niet steeds kunnen worden vermeden, omdat hierbij grensgevallen en overgangen tusschen verschillende aandoeningen kunnen worden gezien, die ook patholoog-anatomisch uiterst moeilijk te beoordeelen zijn.

Over de aandoeningen van de lymphklieren, die bij de beschrijving der klinische diagnostiek zijn genoemd, en die bij de bespreking van de punctiebeelden niet ter sprake zijn gekomen, zijn in de literatuur slechts schaarsche gegevens bekend, en werden ook bij onze patienten geen ervaringen opgedaan. Het betreft hier vooral de tropische aandoeningen, en het Lymphoblastoma folliculare. Deze laatste aandoening is zoo zeldzaam, dat over het celbeeld, bij punctie verkregen, niet spoedig gegevens bekend zullen worden. Door een onderzoek in tropische landen zal moeten blijken of de lymphklierpunctie ook bij de daar zoo frequent voorkomende klierzwellingen, voor de diagnostiek waarde heeft.

Samenvattend kan worden vastgesteld, dat de lymphklierpunctie, verricht volgens de beschreven techniek, een eenvoudige en ongevaarlijke methode is, die gemakkelijk bij lymphklierzwellingen, en zwellingen van anderen aard kan worden toegepast, zonder bezwaren voor den patiënt. Omdat de punctie zelfs vele malen kan worden herhaald, leent de methode zich er toe, een pathologisch proces in de lymphklieren te vervolgen, en de invloed van therapeutische maatregelen na te gaan. De uitkomsten, die met de punctie worden verkregen dienen slechts te worden beoordeeld, indien voldoende ervaring is verkregen in het cytologisch onderzoek, en de diagnoses zullen aanvankelijk door patholoog-anatomisch onderzoek moeten worden bevestigd. Indien aan deze voorwaarden wordt voldaan, en rekening wordt gehouden met de beperkingen der methode, die vooral gelden bij het vinden van hyperplastische en ontstekings beelden, kan de lymphklierpunctie als aanvulling van het lichamelijke onderzoek, van groote diagnostische waarde worden geacht.

Overzicht van de met de puncties verkregen resultaten

(De cijfers geven het aantal gevallen aan)

Diagnoses bij de punctie gesteld	Patholoog-anatomische Diagnoses	Uiteindelijke Diagnoses op grond van alle gegevens, met uitzondering van het punctaat	Onvolledige Diagnose	Foutieve Diagnose
			bij de punctie gesteld	
Hyperplasiën:				
a) <i>Gelijkmatige hyperplasie</i> 31	Chronische lymphadenitis 15	Klierzwellingen bij Scarlatina 4 bij Diphtherie 6 bij acute tonsillitis 12 Tuberculose 7 Geen zekere diagnose 2	7	
b) <i>Reticulaire hyperplasie</i> 23	later: HODGKIN 2 Retotheelsarcoom 1	Erythrodermie 1 HODGKIN 2 Retotheelsarcoom 1 Tumormetastase? 1 Geen duidelijke diagnose 18	3	
c) <i>Lymphoide hyperplasie</i> 12	Hyperplasie 5	Syphilis 5 Mononucleosis inf. 4 Lymphosarcoom? 3	12	
Chronische ontsteking 35	Chron. niet-specifieke lymphadenitis T 6 Tuberculose 2	Resttoestanden na banale lymphadenitis 25 Ontst. na Diphtherie 4 Tuberculose 2 Geen zekere diagnose 4	2	
Plasmocytair Punctaat 12	—	Syphilis 11 primair affect 8 Lues II 3 Rubeola 1	12	
Mononucleosis inf. 5	—	Mononucl. infect. 5		
Acute ontsteking } 41	—	Banale ontsteking 33		
Purulente ontst. }		Tuberculose 8		
Tuberculose of Ziekte van BESNIER-BOECK 43	Tuberculose 14 Z. v. B.-B. 2	Tuberculose 22 Tub. met verweeking 19 Z. v. BESNIER-BOECK 2		
Z. van HODGKIN 32	Z. v. HODGKIN 28 Mycosis fungoides 1	Z. v n HODGKIN 31 Mycosis fungoides 1		1
Reticulose? 2	Reticulose 2	Reticulose 2		
Retotheelsarcoom 12	Retotheelsarcoom 10 Z. v. HODGKIN 1	Retotheelsarcoom 10 Z. v. HODGKIN 1 Geen diagnose 1		1
Lymphosarcoom } 12	Lymphosarcoom } 12	Lymphatische leucemie 9		
Lymphatische leucemie }	Lymphatische leucemie }	Lymphosarcoom 3		
Metastatische tumor 41	Carcinoom metastase 29 Maligne melanoom metastase 1	Maligne tumor 41		
Branchiogene cyste 2	Branchiogene cyste 1	Branchiogene cyste 2		
Benigne tumor } 2	Mengttumor v. d. parotis 1	Mengttumor v. d. parotis 1		
Speekselklier }		Sialolith? 1		
Geen punctaat 5	Fibreuse lymphklier 1 Scirrheus Ca 1	Fibreuse lymphklier 1 Scirrheus Ca 1 Fibromen? 3		

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

SAMENVATTING

Het puncteeren van gezwollen lymphklieren met het doel materiaal te verkrijgen voor cytologisch onderzoek, om aldus de aard van het ziekteproces te kunnen nagaan, vormt de grondslag van de methode, die in dit werk werd uiteen gezet. Getracht werd met de gegevens uit de literatuur, en de ervaringen verkregen bij ruim 300 patiënten, na te gaan, in hoeverre deze methode bruikbaar is voor de practijk, en welke beteekenis er aan kan worden gehecht bij de diagnostiek van perifere lymphklierzwellingen.

Nadat in Hoofdstuk I een overzicht van de literatuur over de diagnostische lymphklierpunctie is gegeven, waarbij opgemerkt wordt, dat in Nederland over deze onderzoekingsmethode nog geen mededeelingen zijn verschenen, wordt in Hoofdstuk II de microscopische en macroscopische anatomie van de lymphklieren nagegaan, en gewezen op de rangschikking der perifere lymphklieren in bepaalde groepeerings, waarin de lymphbanen van vaste regionale gebieden uitmonden. Tevens wordt hierbij een overzicht gegeven van de physiologie van de lymphklieren.

In Hoofdstuk III worden de patholoog-anatomische afwijkingen, die in de lymphklieren kunnen voorkomen, besproken, waarbij speciale aandacht wordt gewijd aan de primaire maligne aandoeningen van de lymphklieren.

Uitvoeriger wordt in Hoofdstuk IV ingegaan op de klinische diagnostiek van de aandoeningen, die gepaard gaan met zwellingen van de perifere lymphklieren, en gewezen op het belang van een goede anamnese en het locale onderzoek.

Nagegaan wordt in hoeverre het bij deze aandoeningen met de gebruikelijke methoden van onderzoek mogelijk is tot een diagnose te komen. Het blijkt daarbij, dat in vele gevallen, vooral bij specifieke ontstekingen, primaire maligne lymphklieraandoeningen, en maligne tumor-metastasen, een anatomisch onderzoek van de afwijking in de lymphklier voor het stellen van de diagnose niet te ontberen is.

Ten slotte worden in dit Hoofdstuk bij de Differentiaal-diagnostiek

de afwijkingen opgesomd, die zwellingen kunnen veroorzaken, welke op lymphklierzwellingen kunnen gelijken, maar die berusten op aandoeningen van geheel anderen aard.

De techniek van de lymphklierpunctie wordt in Hoofdstuk V beschreven, waarbij de bij dit onderzoek gevolgde eigen methode als leidraad dient. De complicaties, die denkbaar zijn, en de moeilijkheden die bij de punctie kunnen optreden, worden besproken, en de kleuring der praeparaten beschreven. Voor de beoordeeling van het punctaat, waarbij steeds zoowel het macroscopische als het microscopische aspect in aanmerking moeten worden genomen, wordt een vast schema gegeven. Normale lymphklieren zijn te klein om door de huid te kunnen worden gepuncteerd. De moeilijkheden, die daardoor ontstaan voor het vaststellen van de celverhoudingen in het normale lymphklierpunctaat, konden worden opgelost door het puncteeren van bij operaties verwijderde klieren, waarbij in het histologisch praeparaat kon worden vastgesteld, dat de klieren geheel normaal waren, en waarbij tevens ontstekingsverschijnselen in het regionale stroomgebied konden worden uitgesloten. Op grond van de aldus verkregen gegevens, wordt het „normale lymphklierpunctaat” beschreven, met de cellen, die daarin worden gevonden. („Oude” en „Jonge” Lymphocyten, Lymphoblasten, Stamcellen, Reticulumcellen, basophile Weefselcellen, en de cellen, die ook in het perifere bloed worden aangetroffen).

In Hoofdstuk VI wordt nagegaan, welke cellen bij pathologische toestanden in de lymphklieren kunnen worden gevonden. (Jonge Plasmacellen, Cellen bij de Mononucleosis infectiosa, epitheloïde Cellen, Reuscellen van STERNBERG, Cellen bij het Retotheelsarcoom, Tumorcellen, Fibroblasten, Macrophagen en Lipophagen), en welke celbeelden bij de verschillende aandoeningen van de lymphklieren kunnen worden gezien. De eigen ervaringen, die werden verkregen met het toepassen van de punctiemethode bij 310 patiënten, worden vervolgens besproken, de gevonden celbeelden naar de daarbij gestelde diagnoses gerangschikt, en deze vergeleken met de gegevens van het patholoog-anatomische of bacteriologische onderzoek. De foutieve diagnoses worden daarbij besproken, en de oorzaken van mislukte puncties nagegaan.

Tenslotte worden in Hoofdstuk VII de gegevens uit de literatuur en het eigen onderzoek samengevat, en onderzocht in hoeverre de lymphklierpunctie van waarde is bij de diagnostiek van lymphklierzwellingen. Daarbij wordt vastgesteld, dat deze methode technisch uiterst eenvoudig is en zonder moeite bij iedere zwelling kan worden toegepast. Het is mogelijk daarmee in vele gevallen, waarbij met de gebruikelijke onderzoekingsmethoden geen zekere diagnose kan worden gesteld (Tuberculose, Ziekte van HODGKIN, Retotheelsarcoom, Lympho-

sarcoom, metastatische tumoren), de aard van het ziekteproces vast te stellen. Op grond hiervan kan de diagnostische lymphklierpunctie een waardevolle aanwinst bij de diagnostiek van lymphklierzwellingen worden genoemd.

CONCLUSIES

1. De lymphklierpunctie, verricht met een dunne naald, en volgens de beschreven techniek, is een practisch pijnlooze en ongevaarlijke methode.

2. Door de eenvoudige techniek en de geringe bezwaren voor den patiënt is het mogelijk deze methode ook in die gevallen toe te passen, waarbij een proefexcisie niet uitvoerbaar is, door weigering van den patiënt of door bestaande contra-indicaties voor een operationele ingreep.

3. Het is mogelijk in het verkregen punctaat celbeelden te onderscheiden, die kenmerkend zijn voor de volgende aandoeningen:

Acute en Purulente ontstekingen

Chronische ontstekingen

Tuberculose en Ziekte van BESNIER-BOECK

Ziekte van HODGKIN

Retothelsarcoom

Lymphosarcoom en lymphatische Leucaemie

Turmormetastasen

terwijl bij sommige celbeelden de mogelijkheid van de volgende aandoeningen moet worden overwogen:

Mononucleosis infectiosa

Syphilis

Reticulose.

Een hyperplastisch celbeeld moet worden opgevat als een reactief proces; over de oorzaken hiervan worden met het punctaat geen gegevens verkregen.

4. Doordat de punctie zoo noodig vele malen kan worden herhaald, is het mogelijk er mede het ziekteproces te vervolgen, en de resultaten van een eventueel ingestelde therapie te beoordeelen.

5. Ook bij de differentiaal-diagnostiek van zwellingen, die als gezwollen lymphklieren imponeeren, is de methode bruikbaar, omdat het mogelijk blijkt er mede congenitale halscysten te herkennen. In geval geen zekere diagnose kan worden gesteld, heeft de punctiemethode toch zijn nut, doordat het mogelijk is ermede uit te maken, of de zwelling wordt veroorzaakt door lymphklierweefsel of niet.

6. Op grond van de bovenstaande gegevens verdient het aanbeveling de lymphklierpunctie in te voeren als een bruikbare methode bij de diagnostiek van perifere lymphklierzwellingen.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

SUMMARY

Puncture and aspiration of swollen lymph glands, in order to obtain material for cytological investigation, with the object of identifying the nature of the disease-process, is the subject which is being presented in this work. An attempt is being made to lay down to what extent this method is practicable and of what value it is in the diagnosis of peripheral lymphadenopathies. This is being done on the basis of reports, culled from the literature, and the authors own experience in over 300 patients.

In chapter I a summary of the literature on diagnostic lymph-gland aspiration is given, and it emerges, that in the Netherlands this diagnostic method has not yet been the subject of any reports.

In chapter II the microscopic and macroscopic anatomy of the lymph-gland is described, and the peripheral lymph-glands are classified according to their regional drainage system. In addition the physiology of the lymph-glands is summarized.

Chapter III deals with the pathologic changes which occur in the lymph-glands, special attention being paid to the primary malignant conditions.

The clinical diagnosis of diseases associated with peripheral lymph-glandular enlargement is detailed in chapter IV, and the importance of a careful history and local examination is emphasized. An opinion has been formed as to how often it is possible to come to a correct diagnosis with the routine methods of investigation. It appears that in many cases, especially in the specific inflammatory conditions, the primary malignant degenerations, and the secondary metastases, a microscopical investigation of a biopsy specimen of the gland is essential to make the diagnosis. In addition the numerous conditions which can cause swellings which can be confused with lymph-gland enlargement, but which are actually conditions entirely unrelated to the lymph-glands, are mentioned.

The technique of lymph-gland puncture and aspiration is described in detail in chapter V, with particular reference to the author's own method, followed in this investigation. The complications which are

possible and the difficulties which can arise are discussed. The staining methods, used, are detailed. A fixed routine is laid down for the examination of the aspirated material, both macroscopically and microscopically. Normal lymph-glands are too small to be punctured through the skin. For this reason it was difficult to find out what the cellular composition of material aspirated from a normal lymph-gland was. This problem was solved by puncturing lymph-glands which had been removed at operation and which could, as control, be histologically examined as being is reality normal, and in which inflammatory reactions could be excluded. On the strength of these results the normal cell content can be laid down („old" and „young" lymphocytes, lymphoblasts, reticulum cells, „Stem cells", basophilic tissue cells, and the cells, which normally occur in the peripheral blood vessels).

Chapter VI describes the cells which can appear in pathologic conditions (young plasmacells, the „typical" cells of infectious mononucleosis, epitheloid cells, giant cells of REED-STERNBERG, cells of reticulosarcomas, metastatic tumor cells, fibroblasts, macrophages and lipophages). The cells associated with the different lymph-gland diseases are described. The authors own experiences derived from the application of this method to 310 patients are then reported. The diagnoses made according to the cell pictures actually found by the aspiration method, are compared with the results of pathologic and bacteriologic investigations. Incorrect diagnoses are discussed and the cause of error brought to light.

Finally in chapter VII reports from the literature and the authors own investigations are correlated, and an opinion is formed as to the value of this method for the differential-diagnosis of lymph-gland swellings.

It is emphasized that the method is easy, and can be applied to any case with enlarged lymph-glands. It is possible to make an accurate diagnosis in many cases which remain obscure after routine clinical methods of investigation have been applied, as in tuberculosis, HODGKIN's disease, reticulosarcoma, lymphosarcoma, metastatic tumor deposits. It is submitted that diagnostic lymph-gland aspiration is a valuable advance in the differential-diagnosis of lymphglandular enlargement.

CONCLUSIONS

1. Lymph-gland puncture with a thin needle is practically painless, and without danger, if done by the described technique.
2. As the method is very simple and the discomfort to the patient minimal, this method can be used, when biopsy is impossible because

of the patients refusal, or because there exists some medical contra-indication to operative interference.

3. It is possible to identify different „cell-pictures” in the aspirated material which are diagnostic of the following conditions:

Acute and suppurative inflammation
 Chronic inflammation
 Tuberculosis and BESNIER-BOECK-disease
 HODGKIN's disease
 Reticulosarcoma
 Lymphosarcoma and lymphatic Leukemiae
 Metastatic tumor

whereas they may be very suggestive of the following diagnoses:

Infectious Mononucleosis
 Syphilis
 Reticulosis

A hyperplastic cell picture must be accepted as a reactive process, but the causes of it cannot be obtained by gland puncture.

4. Since lymph-gland puncture can be repeated as often as wished, it is possible to follow the course of the disease with it, and to control the results of therapy.

5. It is possible to differentiate non-glandular swellings, for instance cases of branchial cysts were recognised. Even when no definite diagnosis can be made, the method is of value as it can finally decide whether the swelling arises from a lymph-gland or not.

6. On these grounds lymph-gland puncture and aspiration deserves a place as a routine method in the differential-diagnosis of peripheral lymphglandular enlargement.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

RÉSUMÉ

La ponction des ganglions lymphatiques tumefiés, en vue d'un examen cytologique pour se former une opinion sur le processus pathologique, forme la base de la méthode, qui a été étudiée dans ce travail. Guidé par les données de la littérature et par les résultats auprès de plus de 300 malades, la valeur pratique de cette méthode a été examinée, ainsi que l'importance qu'elle peut avoir pour le diagnostic des glandes lymphatiques tumefiées.

Après un aperçu, dans le premier chapitre, de la littérature au sujet de la ponction ganglionnaire, ou l'on fait remarquer, qu'au Pays-Bas aucun travail n'a encore été publié à ce sujet, l'anatomie macroscopique et microscopique du ganglion lymphatique est décrite dans le second chapitre, ainsi que la disposition des ganglions périphériques en certains groupements, dans lesquels viennent aboutir les voies lymphatiques. Dans le même chapitre est donné un résumé de la physiologie des ganglions lymphatiques.

Le troisième chapitre est consacré aux troubles anatomo-pathologiques pouvant affecter les ganglions, avec mention spéciale des affections malignes primaires de ces organes.

Le diagnostic clinique des affections, qui produisent des tuméfactions périphériques des ganglions, a été décrit dans le quatrième chapitre. L'attention est attirée sur l'importance de l'interrogatoire et de l'examen local. L'auteur a tâché de se rendre compte jusqu'où un diagnostic est possible par les méthodes cliniques habituelles. Il en résulte que l'examen histologique du ganglion est nécessaire pour arriver au diagnostic d'un nombre de cas, surtout d'inflammations spécifiques, d'affections malignes primaires, et de métastases tumorales. Enfin, dans ce chapitre, les affections qui peuvent produire des tuméfactions, ressemblant à des ganglions agrandis, ont été énumérées.

La technique de la ponction ganglionnaire est le sujet du cinquième chapitre. Une méthode, simplifiée par l'auteur, est décrite. Les complications et les difficultés qui peuvent se produire, sont discutées, ainsi que la coloration des préparations. Un schéma est donné pour l'examen des

préparations, tant macroscopique que microscopique. Les ganglions normaux sont trop petits pour pouvoir être ponctionné à travers la peau. Les difficultés que cela entraîne pour la détermination de l'image cytologique normale, ont pu être résolues en ponctionnant des ganglions, exstirpés pendant des opérations dans un terrain sans inflammation préalable. L'examen histologique a prouvé que les glandes étaient en effet normales. A l'aide des données ainsi obtenus, l'adénogramme normal est décrit, avec les cellules suivantes, que l'on peut y trouver: Lymphocytes „jeunes" et „adultes", lymphoblastes, cellules souches, cellules reticulaires, cellules basophiles, et les cellules, qu'on rencontre dans le sang normal périphérique.

Le sixième chapitre traite des cellules anormales, qui peuvent se rencontrer en cas d'affection pathologique du ganglion (Plasmocytes jeunes, cellules de la mononucléose infectieuse, cellules épithélioïdes, cellules géantes de STERNBERG, cellules des réticulosarcomes, cellules de tumeurs métastatiques, fibroblastes, macrophages, et lipophages), ainsi que des images cytologiques, qui peuvent être observées. Les expériences personnelles de l'auteur obtenues en ponctionnant les ganglions de 310 malades, sont ensuite décrites, les aspects cytologiques rangés d'après les diagnostics posés, et comparés aux données de l'examen anatomopathologique et bactériologique. L'auteur en profite pour discuter les diagnostics erronnés, et les causes de la non-réussite de certaines ponctions.

Au septième chapitre l'auteur, se basant sur les données de la littérature et ses expériences personnelles, évalue les possibilités diagnostiques de la ponction des tuméfactions ganglionnaires.

Il en résulte que cette méthode est extrêmement simple du point de vue technique, et peut être appliquée sans difficulté aucune, pour chaque tuméfaction. Il est possible dans un grand nombre de cas, où les moyens d'investigation habituels ne permettent pas un diagnostic exacte, (tuberculose, maladie de HODGKIN, réticulosarcomes, lymphosarcome, tumeurs métastatiques), de déterminer le genre du processus pathologique. Les données ainsi obtenues, justifient la conclusion, que la ponction des ganglions lymphatiques représente une acquisition précieuse pour le diagnostic des tuméfactions de ces organes.

CONCLUSIONS

1. La ponction ganglionnaire, pratiquée avec une aiguille fine, d'après la technique décrite, est une méthode pratiquement indolore et inoffensive
2. La technique simple, et le peu d'inconvénient pour le malade, permettent d'utiliser cette méthode même dans les cas, où une biopsie n'est pas praticable par le refus du malade, où la présence de contre-indications à une intervention chirurgicale.

3. Il est possible de distinguer dans la préparation, obtenue par la ponction, des images cellulaires, caractéristiques des affections suivantes :

Inflammations aiguës et purulentes
 Inflammations chroniques
 Tuberculose et maladie de BESNIER-BOECK
 Maladie de HODGKIN
 Réticulosarcome
 Lymphosarcome et leucémie lymphatique
 Métastases tumorales

tandis qu'il faut envisager la possibilité des affections suivantes :

Mononucléose infectieuse
 Syphilis
 Réticulose

Une image hyperplasique doit être considérée comme un processus réactif, dont les données de la préparation n'éclaircissent pas la cause.

4. Comme la ponction peut être répétée, si besoin en est, à plusieurs reprises, il est possible de poursuivre l'évolution de la maladie, et de juger des résultats d'une thérapeutique appliquée.

5. La méthode peut être utilisée également pour le diagnostic différentiel des tuméfactions, ressemblant à des glandes lymphatiques agrandies. Des cystes branchiogènes ont pu être reconnus, grâce à cette méthode. Au cas où le diagnostic exact ne peut être fait, la méthode peut être utile, rendant possible de déterminer, si la tuméfaction est causée ou non par du tissu lymphatique.

6. Les données mentionnées ci-dessus permettent de conclure, que la ponction ganglionnaire est une méthode, dont l'utilisation pour le diagnostic des tuméfactions ganglionnaires périphériques peut être vivement recommandée.

GERAADPLEEGDE LITERATUUR

- AHLSTRÖM, C. G., Von Retikelzellsarcom zur Reticulose. *Z. Beitr. Path. Anat.* 106, 54—77, 1941.
- ALBAHARY, C., Indication, technique et resultats de la ponction ganglionnaire. *Le Sang*, 15, 474, 1942/43.
- ALBERTINI, A. VON, Zur funktionelle Bedeutung des lymphatischen Gewebes. *Schw. Med. Wschr.* 13, 745, 1932.
- ALBERTINI, A. VON, Die Flemming'schen Keimzentren. *Z. Beitr. Path. Anat.* 89, 183, 1932.
- ALBERTINI, A. VON, Zur Patholog. Anatom. des lymphat. Syst. *Schw. Med. Wschr.* 17, 305, 1936.
- ARINKIN, M. J., Die intravitale Untersuchungsmethodik des Knochenmarks. *Folia Haematologica* 38, 233—240, 1929.
- ASCHOFF, L., Das Reticulo-endotheliale System. *Erg. der Inner. Med. u. Kinderheilk.* 26, 1, 1924.
- ASCHOFF, L., Über die lymphatischen Organe, *Anat. Anz.* 86, 423, 1938.
- AUCHÉ, J., De la néoformation des ganglions lymphatiques. *Revue de Chirurgie*, 49, 350—336, 1930.
- BLOOM, W., Lymphocytes and Monocytes; Theories of hematopoiesis. in: *Handbook of Hematology*, deel I, 373, P. B. Hoeber, New-York 1938.
- BLOOM, W., Lymphatic tissue, Lymphatic organs. in: *Handbook of Hematology*, deel II, 1429, P. B. Hoeber, New-York 1938.
- BOEKE, J., DE GROOT, A. en HERINGA, G. C., *Leerboek der algemeene en bijzondere weefselleer*, dl. 2, Utrecht, Oosthoek, 1931.
- BOTMAN, TH., Reticulo-endotheliose en Lymphogranuloma malignum. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 83, 6002, 1939.
- BOYD, W., *The Pathology of internal diseases*. Henry Kimpton, London, 1944.
- BRILL, BAEHR and ROSENTHAL, Generalized giant lymph follicle hyperplasia of lymph nodes and spleen. *J. Am. Med. Assoc.* 84, 668, 1925.
- BUCHER, F. S. P. VAN en BOTMAN, TH., Reticulo-endotheliose en normoblastose. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 83, 4022, 1939.
- BUCHER, F. S. P. VAN, Reticulo-endotheliose. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 90, 1026, 1946.
- BUNTING, J. L., The histology of lymphatic glands. *J. Anat. & Physiology* 39, 178, 1905.
- BYKOWA, O., Zur Frage der Systemreticulose. *Virchows Arch.* 273, 255—265, 1929.
- CALLENDAR, G. R., Tumors and tumor-like conditions of the lymphocyte, the myelocyte, the erythrocyte and the reticulumcell. *Amer. J. of Path.* 10, 443, 1934.
- CAZAL, P., *La Réticulose Histiomonocytaire*, Paris, Masson & Cie, 1946.
- CHEVALLIER, P. et BERNARD, J., *La maladie de HODGKIN*, Masson, Paris, 1932.
- CHEVALLIER, P. et BERNARD, J., *Les adénopathies inguinales*, Librairie Felix Alcan, Paris, 1932.
- CHEVALLIER, P. et LAMOTTE, M., La ponction des ganglions non-hypertrophiés. *Le Sang*, 15, 359, 1942/43.
- CHEVALLIER, P. et BILSKI-PASQUIER, G., *l'Adénogramme normal*, *Le Sang*, 16, 1944/45, 474—477.
- COLEY, SHARP en ELLIS, Diagnosis of bone tumors by aspiration. *Am. J. of Surgery*, 13, 215, 1931.
- COWDRY, E. V., *a Textbook of Histology*, London, Henry Kimpton, 1934.
- CREVELD, S. VAN en POORTEN, F. H. TER, Infectieuse reticulo-endotheliose met bijzondere localisatie in longen, beenmerg en thymus. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 79, 3947, 1935.

- DABELOW, A., Reaktionsweisen des Lymphknotens beim Fett-transport. *Zeitschr. f. Zellforsch. u. Mikr. Anat.* 12, 207, 1930.
- DAMESHEK, W., Proliferative diseases of the R.E. System. *Folia Haemat.* 49, 64, 1933.
- DEELMAN, H. T., Ontsteking of gezwel. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 82, 2085, 1938.
- DEELMAN, H. T., -itis, -ose en -oma (de reticulo-endothelioses en hun plaats in het nosologische stelsel) *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 87, 1462, 1943.
- DEELMAN, H. T., De physiologische en de pathologische reticulose. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 91, 534, 1947.
- DEELMAN, H. T., Leerboek der pathologische anatomie. 3e druk. Erven Bohn, Haarlem, 1947.
- DOWNEY, E., The structure and origine of the lymphsinuses of mammalian lymph-nodes and their relations to endothelium and reticulum. *Haematologica.* 3, 431, 1922.
- DOWNEY, H. en STASNEY, J., The pathology of the lymph-nodes in infectious mononucleosis. *Folia Haemat.* 54, 417, 1936.
- DRINKER, C. K., WISLOCKI, G. B. en FIELD, M. E., The structure of the sinuses in the lymphnodes. *Anat. Rec.* 56, 261, 1933.
- DRINKER, C. K., FIELD, M. E., en WARD, H. K., The filtering capacity of lymphnodes. *J. of Exp. Med.* 59, 393, 1934.
- DRINKER, C. K. en YOFFEY, J. M., *Lymphatics, Lymph, and Lymphoid tissue.* Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1941.
- DRINKER, C. K., *The lymphatic System.* Lane Medical Lectures. Stanford University Press, 1942.
- DUBOIS-FERRIÈRE, H., La fonction des plasmocytes. *Schw. Med. Wochenschr.* 24, 1346, 1943.
- EHRRICH, W., Studies of the lymphatic tissue. I. The anatomy of the secondary nodules and some remarks on the lymphatis and lymphoid tissue. *Am. J. Anat.* 43, 347, 1929.
- EHRRICH, W., Studies of the lymphatic tissue. II. The first appearance of the secondary nodules in the embryology of the lymphatic tissue. *Am. J. Anat.* 43, 385, 1929.
- EHRRICH, W., Studien über das lymph. Gewebe, mit besond. Berücksicht. der Lymphopoiese und der Histogenese der Secundärknötchen, ihres Schicksals und ihrer Bedeutung. *Z. Beitr. Path. Anat.* 86, 287, 1931.
- ESTRADA, A., Valeur de la cytoponction au point de vue du diagnostic. *Compt. rend. Soc. de Biolog.* 123, 624, 1036.
- FAVRE, M. et CROIZAT, P., Caractères généraux du granulome malin, tirés de son étude anatomo-clinique. *Ann. d'Anat. path.* 8, 838, 1931.
- FERRATA, A., *Le Emopatie*, Vol. I & II, Milano, 1933.
- FLEISCHHACKER, H. u. KLIMA, R., Zellbilder von Lymphknotenpunktaten und ihre diagnostische Verwertbarkeit. *Münch. Med. Wschr.* 84, 661, 1937.
- FLEISCHHACKER, H. u. LACHNIT, V., Ergebnisse von Lymphknotenpunktionen mit besonderer Berücksichtigung entzündlicher Lymphome. *Wien. Klin. Wschr.* 52, 645, 1939.
- FOOT, N. C., *Pathology in Surgery.* J. B. Lippincott, Philadelphia 1945.
- FORKNER, C. E., Material from lymphnodes of man. *Arch. Int. Med.* 40, 532 en 647, 1927.
- FORKNER, C. E., The origine of monocytes in certain lymphnodes and their relation to other connective tissue cells. *J. Exp. Med.* 52, 385, 1930.
- FRANCKE, E., Cytologischer Nachweis von Tumorzellen in Markpunktaten. *Zeitschr. klin. Med.* 140, 622, 1942.
- FRISCH, A. V. von, Über axillaire Lymphknoten. *Wiener Klin. Wochenschr.* 49, 639, 1938.
- FRÜHWALD, R., Über spirochaetenbefunde in Lymphdrüsen. *Wiener Kl. Wochenschr.* 33, 999, 1920.
- GALL, E. A. en MALLORY, T. B., Malignant lymphoma. A clinicopathologic survey of 618 cases. *Amer. Jour. of Path.* 18, 381, 1942.
- GERLINGS, P. G., *De Kliniek der tonsillectomie*, Diss., Amsterdam, van Boekhoven, 1934.

- GINSBOURG, B., Le cytodiagnostics ganglionnaire. *Le Sang*, 9, 334, 1935.
- GLIMSTED, G., Bakterienfreie Meerschweinchen. Aufzucht, Lebensfähigkeit und Wachstum, nebst Untersuchungen über das lymphatische Gewebe. *Acta Path. Scand.* 30, Supplem. 1936.
- GOEDBLOED, J. en WYERS, H. J. G., Lymphoblastoma folliculare. (Mitteilung eines Falles mit Augensymptomen) *Acta Ophthalmolog.* 19, 28, 1941.
- GRIEG, E. D., en GRAY, A. S., Note on the lymphatic glands in sleeping sickness. *Lancet*, 1, 1570, 1904.
- GUTHRIE, C. G., Gland puncture as a diagnostic measure. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 32, 266, 1921.
- HARRIS, J. N., E. GRIMM, E. MERTENS, W. E. EHRICH, The role of the lymphocyte in antibodyformation. *J. Exp. Med.* 81, 73, 1945.
- HEILMEYER, L., Blutkrankheiten. Deel II, Handbuch der Inneren Medizin v. BERGMANN en STAEHELIN, Berlin, Springer, 1942.
- HELLWIG, C. A., Malignant lymphoma. The value of radical surgery in selected cases. *Surgery, Gynaec. and Obstet.* 84, 950, 1947.
- HELMANN, T., Die Lymphknötchen und die Lymphknoten in: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. VI, 4. pg. 200—261, Berlin, J. Springer, 1943.
- HERBUT, P. A., MILLER, F. R. and ERF, L. A., The relation of HODGKIN'S disease, lymphosarcoma and reticulum-cell-sarcoma. *Am. J. of Path.* 21, 233, 1945.
- HIRSCHFELD, H., Bericht über einige histologisch-mikroskopische und experimentelle Arbeiten bei den bösartigen Geschwülsten. *Ztschr. f. Krebsforschung.* 16, 33, 1919.
- HITMAIR, A., Zur Frage der sog. Reticulo-endotheliosen. *Fol. Haemat.* 37, 321, 1928.
- HITMAIR, A., Die Monozytenleukaemie und die leukaemischen Reticulo-endotheliosen. *Fol. Haemat.* 66, 1—40, 1942.
- HOFFMANN, E., Die Behandlung der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Berlin, Marcus & Weber, 1943.
- JAFFÉ, R. H., The Reticulo-endothelial system. in: Handbook of Hematology, deel II, 973, P. Hoerber, New-York, 1938.
- JECKELN, E., Die Reticulumzellen der Lymphknötchen. *Z. Beitr. Path. Anat.* 95, 51—80, 1934.
- JONGH, C. L. DE, Gezwollen Lymphklieren. *N. T. v. G.* 82, 1182, 1938.
- KRUMBHAAR, E. B., The lymphomatoid diseases. *J. Am. Med. Ass.* 106, 286, 1936.
- LEITNER, St. J., Die diagnostische Verwertbarkeit der Lymphdrüsenpunktion bei entzündlichen Lymphknoten-affektionen. *Acta Med. Scan.* 105, 558, 1940.
- LEITNER, S. J., Der Morbus BESNIER-BOECK-SCHAUMANN, chronische epitheloidzellige Retikuloendotheliose sive Granulomatose, Basel, Benno Schwabe & Co, 1942.
- LETTERER, E., Aleukämische Retikuloose. *Frank. Zeitz. f. Path.* 30, 377, 1924.
- LOSEKE, L. and CRAVER, L. F., The diagnosis of Hodgkin's Disease by aspiration biopsy. *Blood*, 1, 76, 1946.
- LUDWIG, E., Der Lymphatische Apparat. *Schw. Med. Wschr.* 17, 349, 1936.
- MACCALLUM, W. G., a Textbook of Pathology, 6th. ed., Philadelphia, W. B. Saunders Cy. 1938.
- MALLORY, T. B., GALL, E. A., and BRICKLEY, W. J., Chronic exposure to Benzene; Pathologic results. *J. Industr. Hyg. & Toxicol.* 21, 355; 1939, (ref. The 1940 Yearbook of general medicine).
- MARTIN, H. E. en ELLIS, E. D., Surg. Gynaecology & Obstetr. 59, 578, 1934.
- MAXIMOW, A., The lymphocytes and plasmacells. In: COWDRY, Special Cytology, New-York, Hoeber, 1928.
- MAXIMOW, A. and BLOOM, W., A Textbook of histology. 3rd. Ed. Philadelphia & London, Saunders, 1938.

- McCARTHY, W. C., The value of the macronucleolus in the cancerproblem. *Am. J. Canc.* 26, 529, 1936.
- McMASTER, P. D. and HUDACK, S., The formation of agglutinins within lymph-nodes. *J. Exp. Med.* 61, 783, 1935.
- McMASTER, P. D. and KIDD, J. G., Lymphnodes as a source of neutralizing principle for vaccinia. *J. Exp. Med.* 66; 73, 1937.
- MEDLAR, E. M., An interpretation of the nature of Hodgkin's disease, *Am. Journ. of Path.* 7, 499, 1931.
- MILLER, R. E., The secondary nodules of lymphnodes. Their relations to chronic inflammatory processes. *Arch. path.* 13, 362, 1932.
- MINKENHOF, J. E., Enkele ervaringen bij 150 lijders aan klierkoorts. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 85, 2431, 1941.
- MOESCHLIN, S., Untersuchungen über Genese und Funktion der Blutplasmazellen an Hand von Lymphknotenpunktion und Sternalpunktion bei Rubeolen. *Helv. Med. Acta.* 7, 227, 1940.
- MOESCHLIN, S., Beitrag zur Morphologie der Reticulo-endothelialen Zellen des intravitalen Lymphknoten-punktats, *Fol. Haemat.* 65, 181, 1941.
- NAEGELI, O., Differentialdiagnose in der inneren Medizin, Leipzig, Georg Thieme, 1937.
- NEEL, H. B. en PEMBERTON, J., Lateral cervical (branchial) cysts and fistulas: a Clinical and pathologic study. *Collect. Papers the Mayo Foundation Vol.* 37, 476—497, 1945.
- NORDMANN, M., Studien an Lymphknoten bei akuten ind chronischen allgemein-infektionen. *Virch. Arch.* 267, 158, 1927.
- NORDMANN, M., Lymphknoten bei Anämien und Leukämien. *Virch. Arch.* 285, 201, 1932.
- OBERLING, CH., Le Systeme réticulo-endothélial. *Ann. Anat. Path.* 1, 87, 1924.
- OBERLING, CH. et GUÉRIN, M., Les réticuloses et réticulo-endothelioses. Étude anatomo-clinique et expérimentale. *Le Sang.* 8, 892, 1934.
- OLIVEIRA, G. DE, Über die Stellung der Retothel-sarcome im System der Lymphdrüsen-Geschwülste. *Virchow Arch.* 298, 464, 1937.
- ORSÓS, F., Das Bindegewebeegerüst der Lymphknoten in normalen und pathologischen Zustände. *Z. Beitr. Path. Anat.* 75, 15, 1926.
- PAUTRIER, L. M., La maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN, Paris, Masson & Cie, 1940.
- PAVLOVSKY, A., La punction ganglionar; contribucion al diagnostico clinico-quirurgico de las afecciones ganglionares. Buenos Aires, 1934.
- PITALUGA, G., Cellules de Sternberg et mégakaryocytes. *Le Sang.* 13, 833, 1939.
- POTTER, E. L., HODGKIN's disease. *Arch. Path.* 19, 139, 1935.
- PULLINGER, B. D., Histology and histogenesis (HODGKIN's disease) in: „Rose research on lymphadenoma”, Bristol, John Wright, 1932.
- QUENSEL, *Acta Medica Scand.* 68, 427, 458, 1928.
- RATKÓCZY, N., Die Pathologie und Therapie der Lymphogranulomatose, Leipzig, Georg Thieme, 1940.
- REIMANN, R., Infectious diseases, in: MUSSER, Internal Medicine, its theory and practice, Philadelphia, Lea & Febiger, 1945.
- ROBB-SMITH, A. H. T., Reticulosis and Reticulosarcoma, a histological classification. *J. of Path. and Bact.* 47, 457, 1938.
- ROBB-SMITH, A. H. T., The lymph-node Biopsy, in: Recent advances in clinical pathology, ed. by S. C. DYKE, pg. 350—370, London, J. & A. Churchill, 1947.
- RÖSSLE, R., Das Retothelsarkom der Lymphdrüsen, seine Formen und Verwandtschaften. *Z. Beitr. Path. Anat.* 103, 385, 1939.
- ROULET, F., Das primäre Retothelsarkom der Lymphknoten, *Virchows Arch.* 277, 15, 1930.
- ROULET, F., Weitere Beiträge zur Kenntnis des Retothelsarkoms der Lymphknoten und anderer lymphoiden Organen, *Virchows Arch.* 286, 702, 1932.
- ROUSSY, G., LEROUX, R. en OBERLING, C., Précis d'Anatomie Pathologique, 2de éd., Paris, Masson & Cie, 1942.
- ROUVIÈRE, H., Anatomie des lymphatiques de l'homme, Paris, Masson & Cie, 1932.

- RUITINGA, P., Diagnostiek van inwendige ziekten, 2 dl., Amsterdam, Scheltema & Holkema, 1943.
- SALM, R., Het Lymphoblastoma folliculare. Diss. Amsterdam, 1939 van Gorcum & Cie, Assen.
- SCHILLING, V., Das Blutbild und seine klinische Verwertung, Jena, Gustav Fischer, 1943.
- SCHULZ, W., Die Drüsenpunktion als diagnostisches Hilfsmittel. Zeitschr. f. Klin. Med. 141, 10, 1942.
- SIWE, ST. A., Die Retikulo-endotheliose, ein neues Krankheitsbild unter den Hepato-splenomegalien. Zeitschr. f. Kinderh. 55, 212, 1933.
- SNAPPER, I., Over reticulo-endotheliose, Ned. Tijdschr. v. Gen., 82, 2072, 1938.
- SNAPPER, I., Pseudo-Tuberculosis in Man. Erven F. Bohn, Haarlem, 1938.
- STAHEL, R., Die diagnostische Bedeutung der Lymphdrüsenpunktion. Schw. Med. Wschr. 20, 333, 1939.
- STAHEL, R., Diagnostische Drüsenpunktion. Leipzig, Georg Thieme, 1939.
- STAHEL, R., Differentialdiagnose der Halszysten durch die Punktionmethode. D. Arch. f. klin. Med. 189, 329, 1942.
- STAHEL, R., Das Retikulum der Lymphknoten. Helvet. Med. Acta. 10, 41, 1943.
- STERNBERG, C., Primärerkrankungen des lymphatischen und hämopoietischen Apparates. Normale und pathologische Morphologie des Blutes. Erg. der Allgem. Path. 92, 360, 1905.
- STERNBERG, C., Die Lymphogranulomatose. Klin. Wschr. 4, 529, 1925.
- STERNBERG, C., Zur Frage der sogen. atypischen Lymphogranulomatose. Z. Beitr. Path. Anat. 87, 257, 1931.
- STEWART, F. W., The diagnosis of tumors by aspiration. Am. J. of Path. 2, 801, 1933.
- STRUNGE, T., La ponction des ganglions lymphatiques. Une description cytologique contrôlée par la clinique. Copenhagen. Ejnar Munksgaard, 1944.
- SUGARBAKER, E. D., and CRAVER, L. F., Lymphosarcoma, a study of 196 cases with biopsy. J. Am. Med. Assoc. 115, 17, 1940.
- TISCHENDORF, W., Klinische und morphologische Beobachtungen zur Lymphogranulomatose. D. Arch. klin. Med. 186, 98, 1940.
- TISCHENDORF, W. u. FRANK, A., Morphologische Betrachtungen über das Retikulum im hämatopoietischen Gewebe. D. Arch. klin. Med. 186, 272, 1940.
- TISCHENDORF, W., Tumorzellen im Knochenmark-, Lymphknoten- und Organpunktat. D. Arch. f. klin. Med. 186, 534, 1940.
- TISCHENDORF, W. u. FRANK, A., Cytologische Tumordiagnostik aus Gewebepunktaten. Klin. Wschr. 16, 398, 1941.
- TISCHENDORF, W., Morphologisch-klinische Beobachtungen bei Erkrankungen des lymphatischen Gewebes. Leipzig, Georg Thieme, 1942.
- VARADI, S., Réticulosarcome leucémique. Le Sang. 13, 1, 1939.
- WALLHAUSER, A., Hodgkins Disease. Arch. of Path. 16, 522; 672, 1933.
- WEIL, P. E., ISCH-WALL, P. et PERLÈS, S., Diagnostic de la maladie de HODGKIN par la ponction ganglionnaire. Presse Med. 44, 1540, 1936.
- WEIL, P. E., Etude cytologique des adénopathies par la ponction. Bull. et Mem. Soc. med. hop. Paris. 21, 734, 1937.
- WEIL, P. E., ISCH-WALL, P. et PERLÈS, S., Les ponctions couplées des centres hématopoietiques dans les maladies du sang. Revue Belge Sc. Med. 10, 89, 1938.
- WEIL, P. E., l'Hématologie, Paris, Masson et Cie, 1939.
- WISEMAN, B. K., Criteria of the age of lymphocytes in the periferal blood. J. Exp. Med. 54, 271, 1931.
- WISEMAN, B. K., The identity of the lymphocyte. Fol. Haemat. 46, 346, 1932.
- WYERS, H. J. G., Réticulose lipo-mélanique (Pautrier). N. T. v. G. 82, 4609, 1938.
- ZADEK, D. I. u. KARP, H., Zytodiagnostik des Carzinoms aus Punktaten und Sekreten. D. Med. Wschr. 58, 1043, 1932.

PLATEN

De microphoto's en de kleurenplaat werden vervaardigd naar praeparaten, gekleurd met May-Grünwald-Giemsa kleuring, zooals aangegeven is op bladz. 59. De opnamen werden gemaakt door Dr. H. J. G. WYERS te 's-Gravenhage (fig. 3, 4, 11, 17, 18, 25, 26, 27), en den heer J. F. C. SMITS, amenuensis van het laboratorium der Universiteitscliniek voor Huid- en Geslachtsziekten te Amsterdam, die de overige photo's verzorgde.

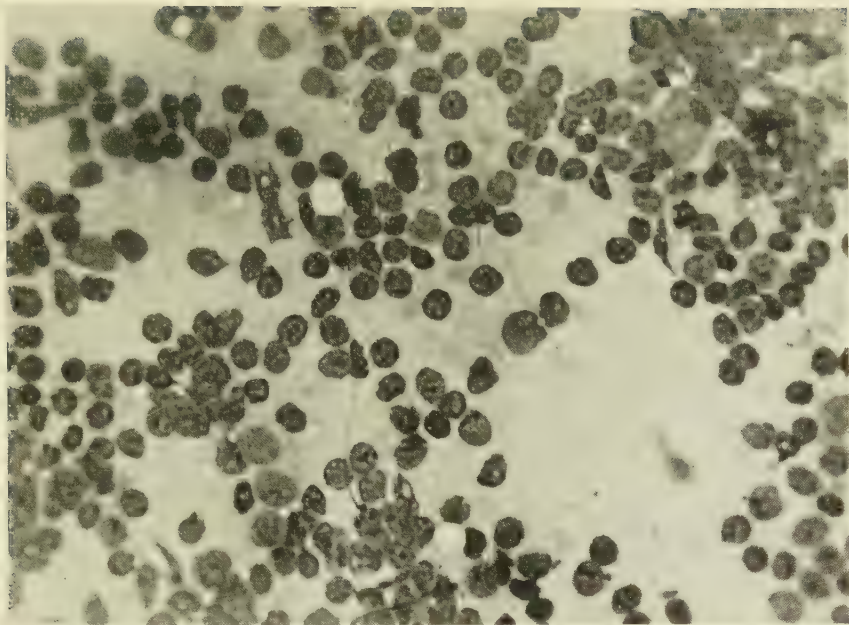


Fig. 3. Punctaat van een normale lymphklier. Matig celrijk. Overwegend lymphocyten. Links onder drie lymphoblasten, waarvan de nucleoli duidelijk te herkennen zijn. $\times 500$.

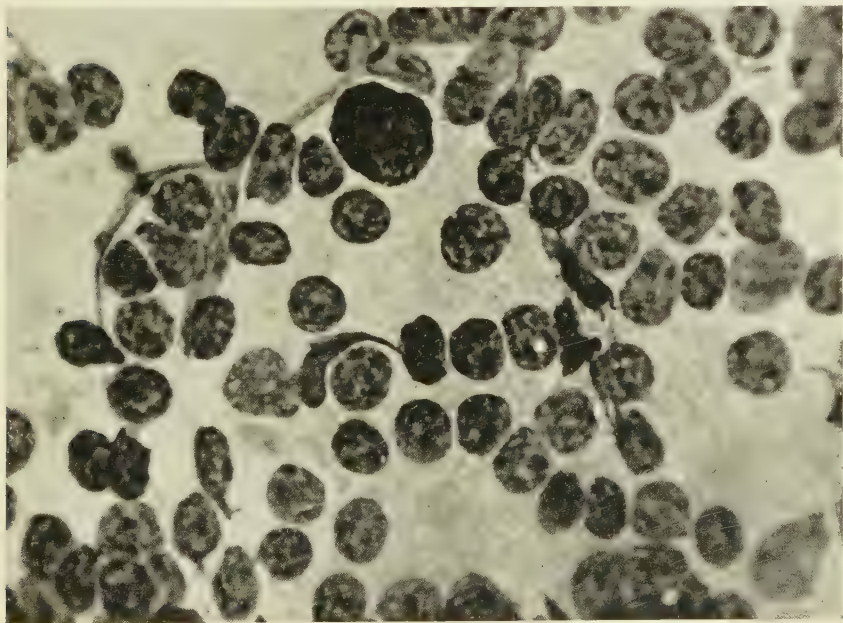


Fig. 4. Afstrijk-preparaat van een normale lymphklier. Midden boven een basophile weefselcel. $\times 1000$.

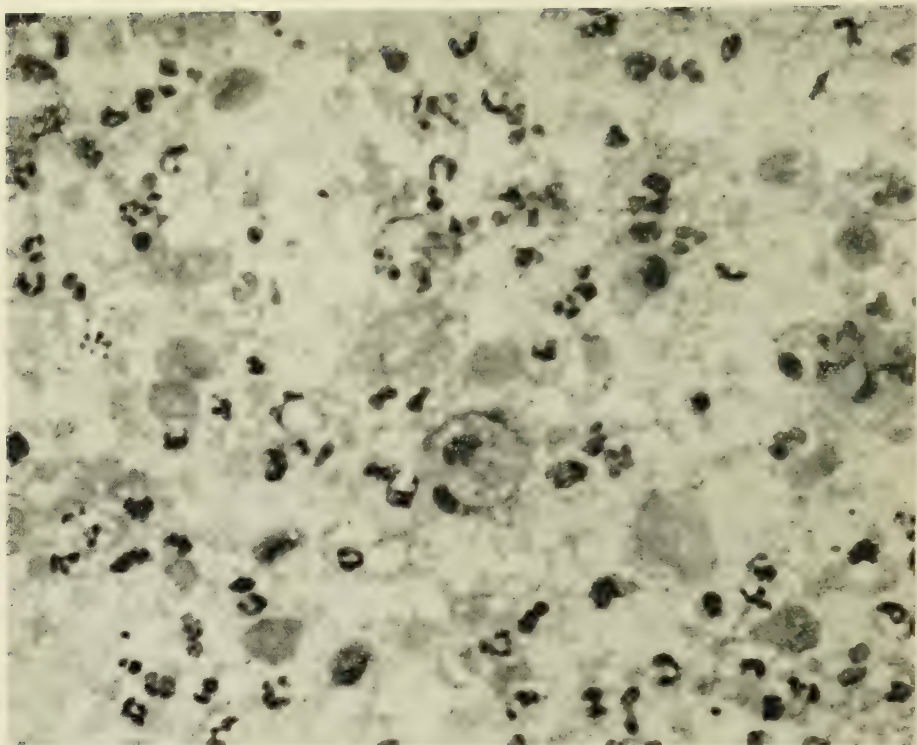


Fig. 5. Punctaat van acute banale lymphadenitis met beginnende pusvorming.
In het midden een lipophaag. $\times 500$.

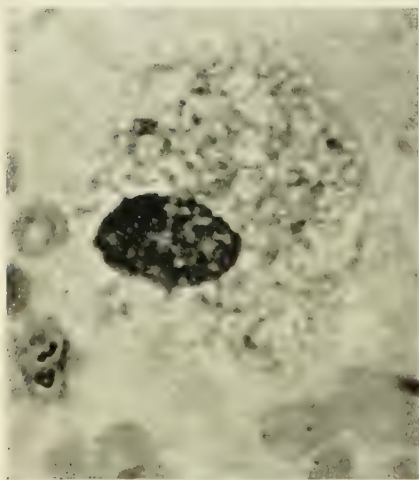


Fig. 6. Lipophaag $\times 1400$

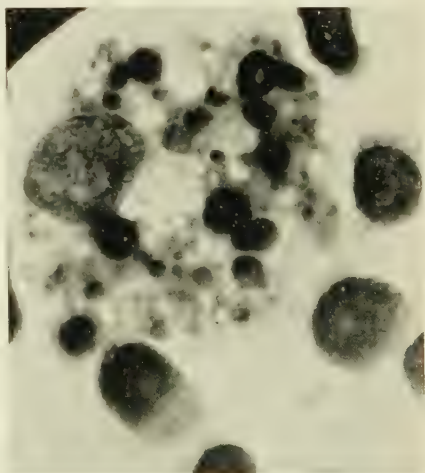


Fig. 7. Macrophage $\times 1400$.

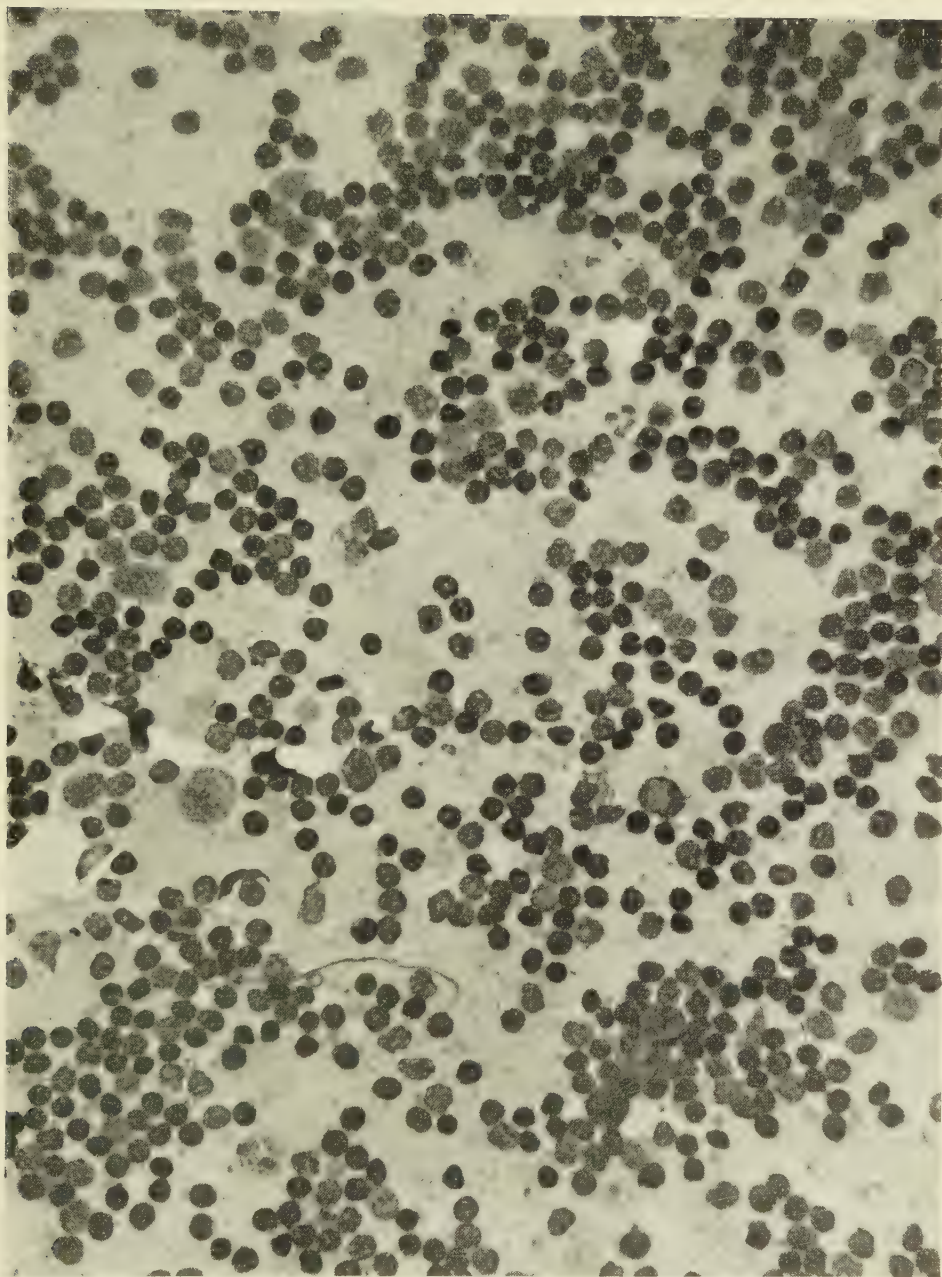


Fig. 8. Punctaat bij chronische niet-specifieke ontsteking. Vrij celrijk. „Jonge” en „oude” lymphocyten. Vrij veel jonge ronde cellen (Stamcellen). Enkele polynucleaire leucocyten. $\times 500$.

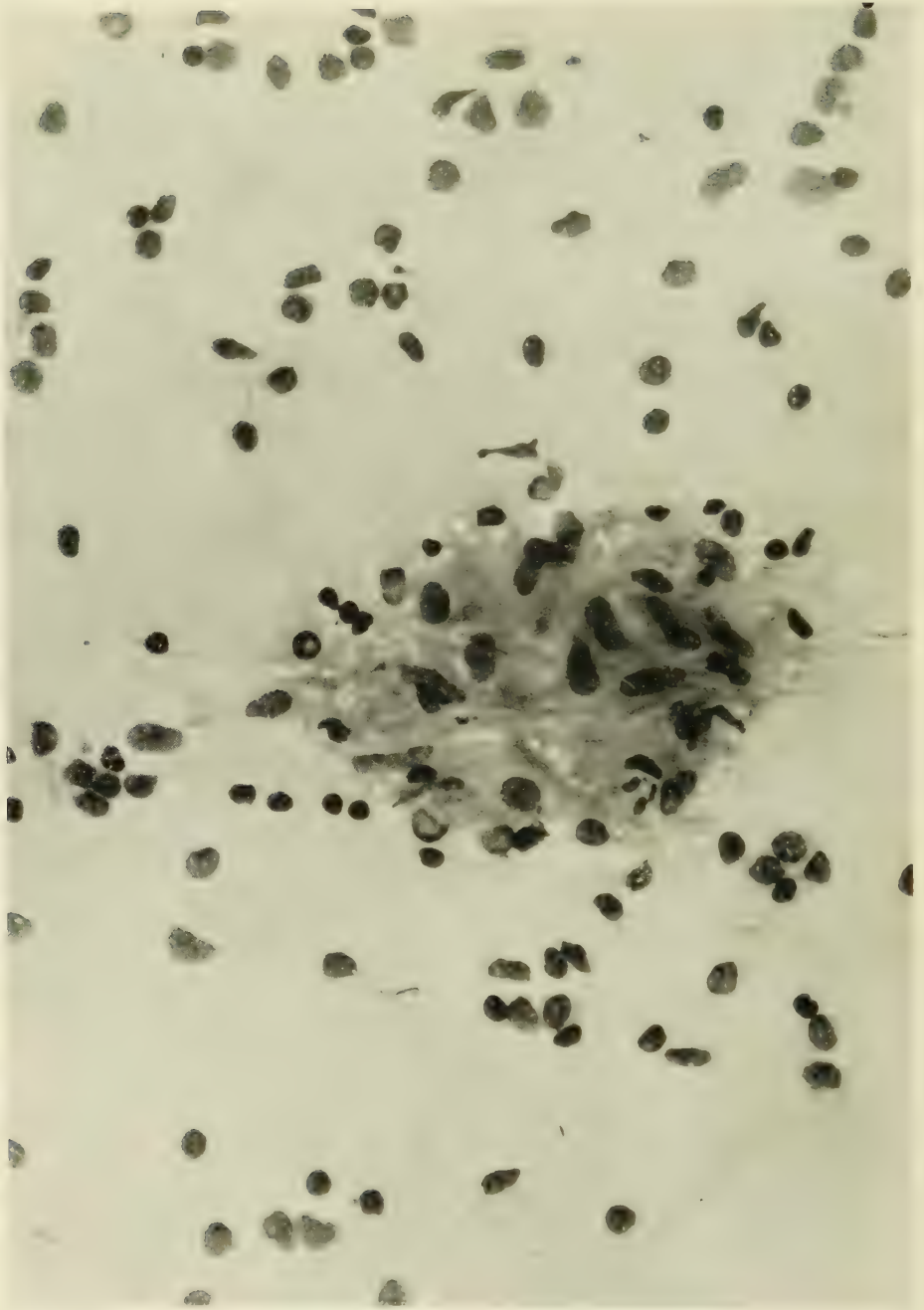


Fig. 9. Groepje epitheloiden bij tuberculose van een halslymphklier. Typeerend is de wolkig-vezelige structuur van het protoplasma, en het weinig celrijke punctaat.
× 500.

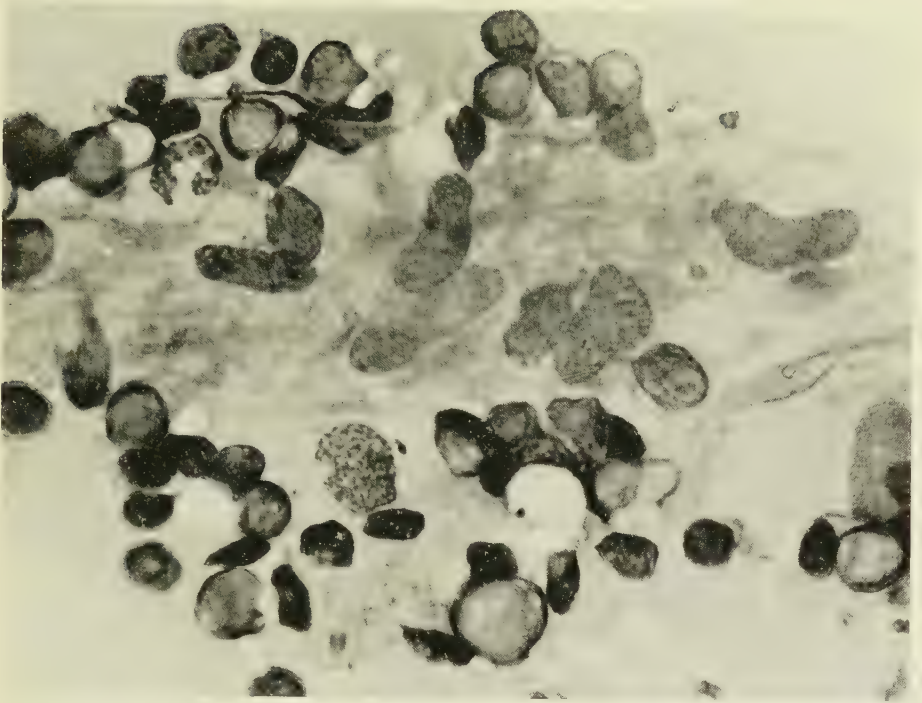


Fig. 10. Epitheloide cellen bij tuberculose. × 1400.

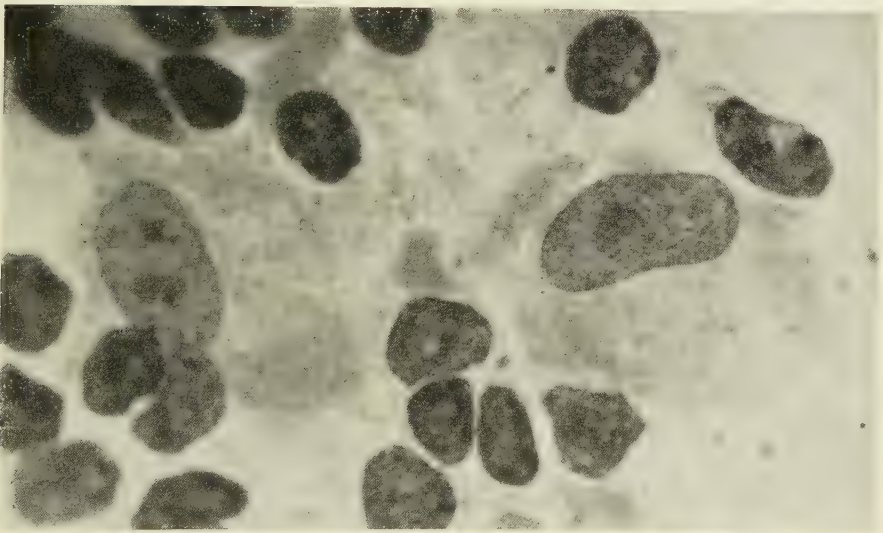


Fig. 11. Epitheloide cellen bij tuberculose. De typische kernstructuur en de nucleoli zijn duidelijk te zien. × 2000

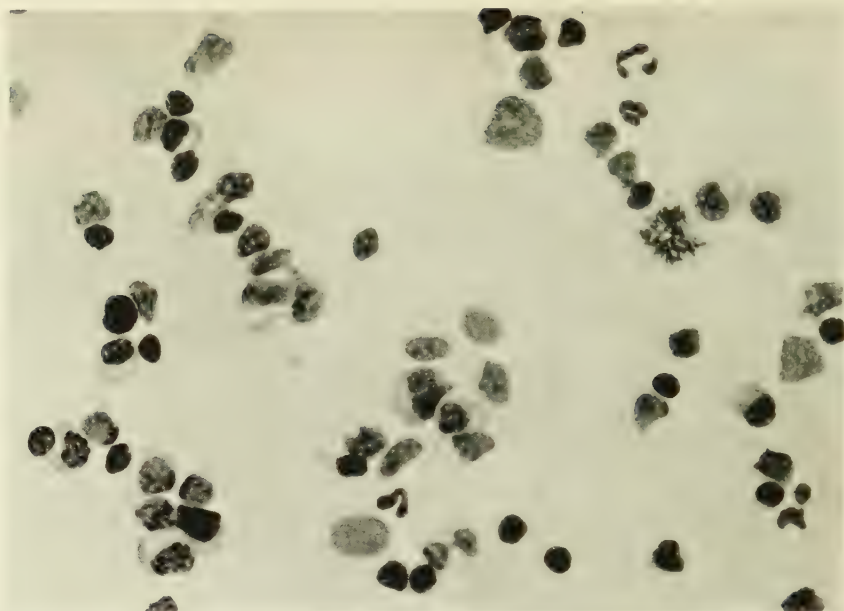


Fig. 12. Punctaat bij Mononucleosis infectiosa. Polymorph celbeeld. Rechts
boven een mitose. × 500.

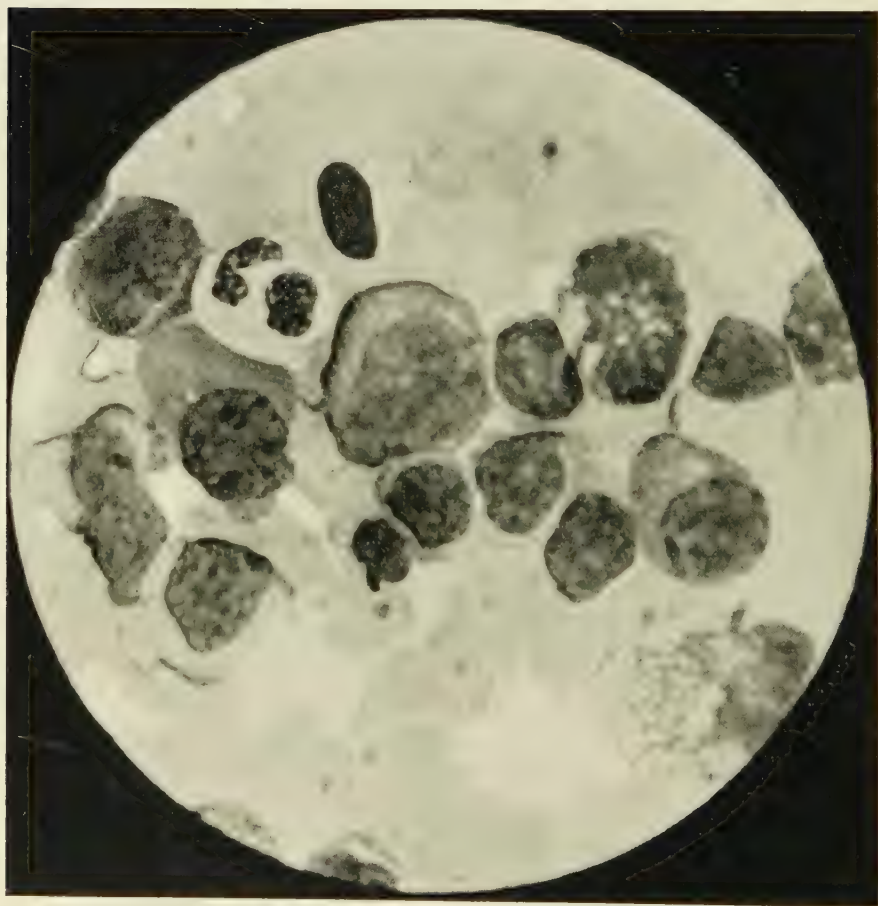


Fig. 13. Mononucleosis infectiosa.

× 2000.

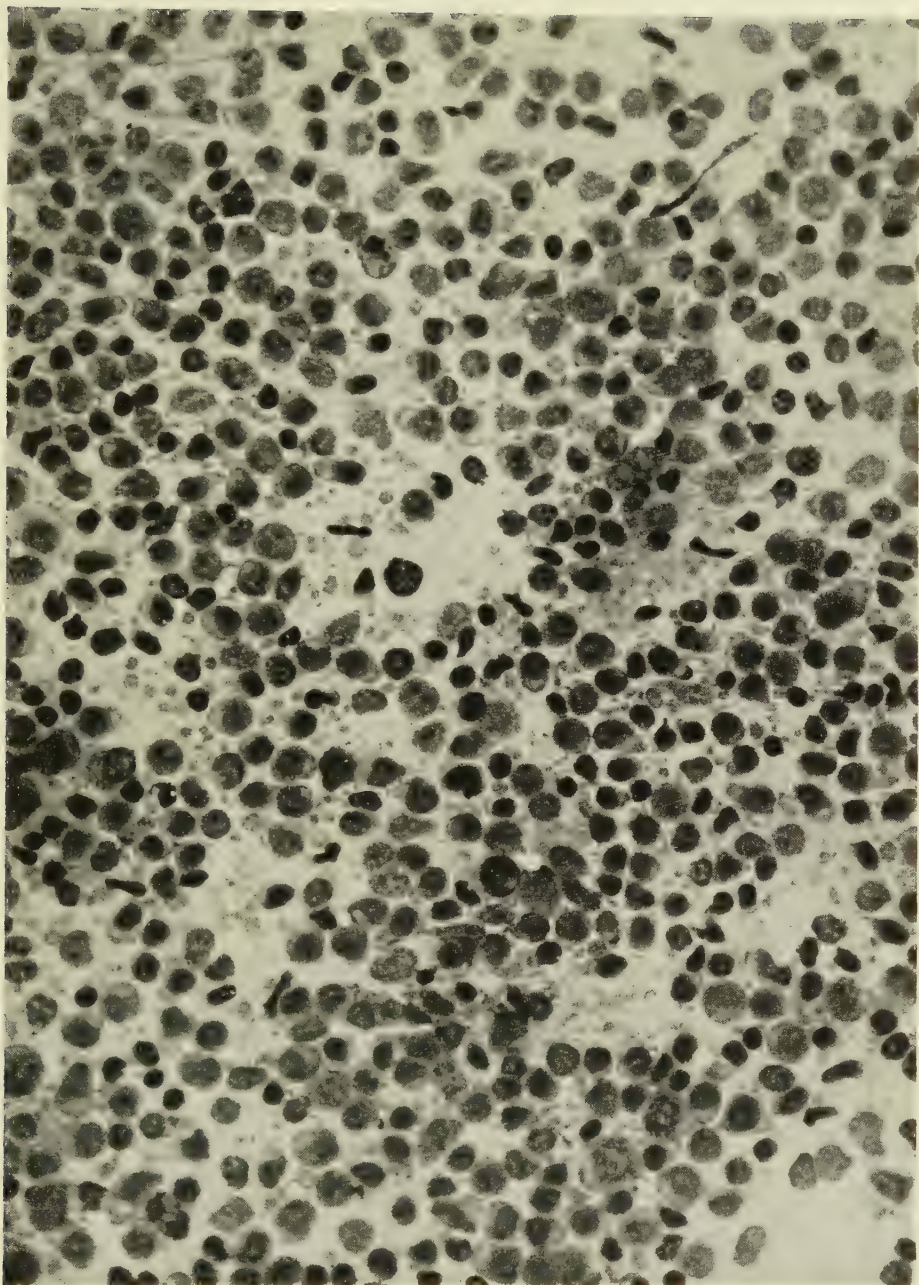


Fig. 14. Punctaat bij chronische lymphatische leucaemie. Overwegend „jonge” lymphocyten. Zeer celrijk punctaat. Tusschen de cellen veel korrelige basophilie substantie. (dit laatste is niet typisch voor leucaemie) $\times 500$.

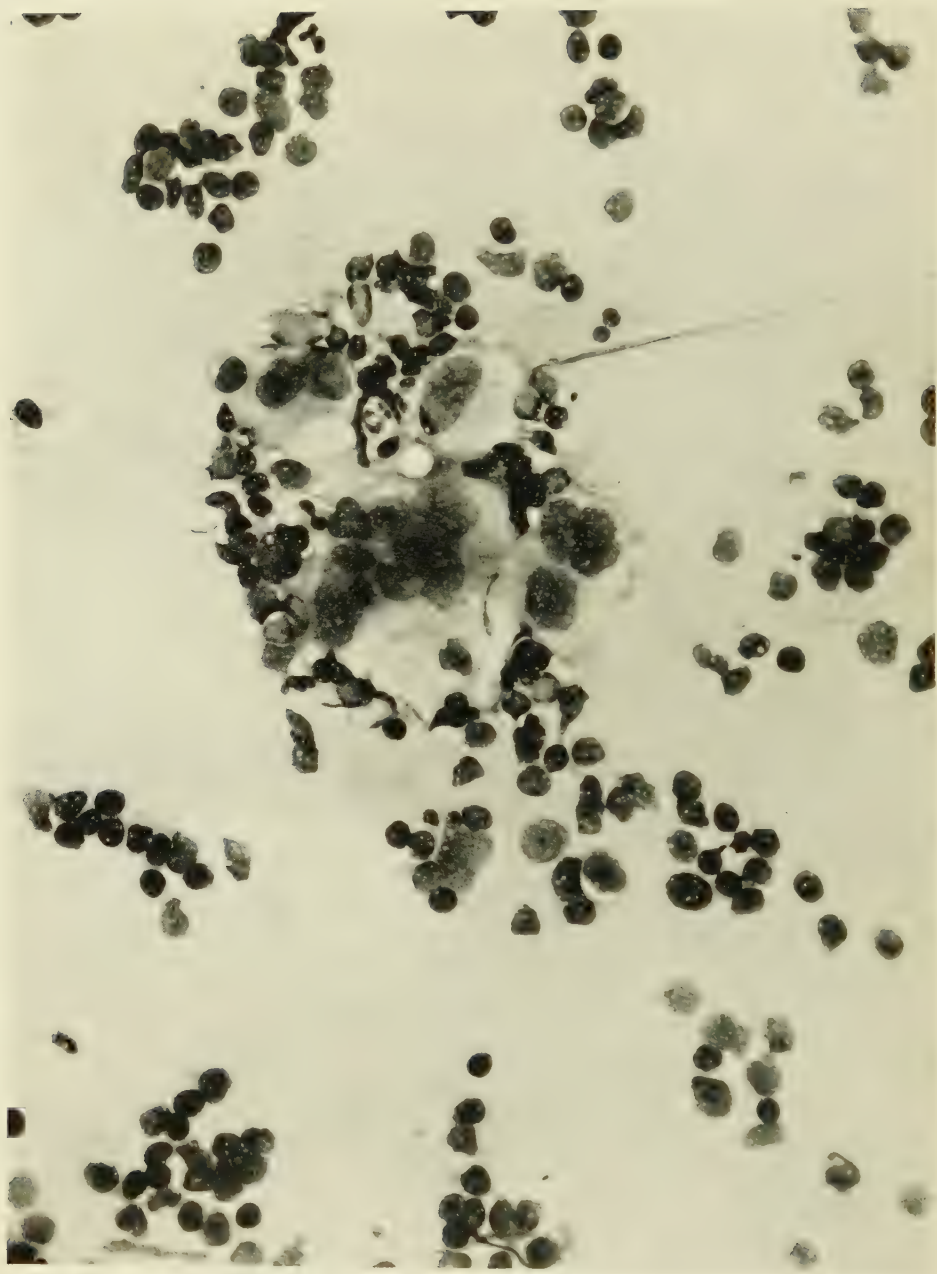


Fig. 15. Punctaat bij ziekte van HODGKIN. Reuscellen van Sternberg, en gezwollen reticulaire cellen. Enkele polynucleaire leucocyten. 500.

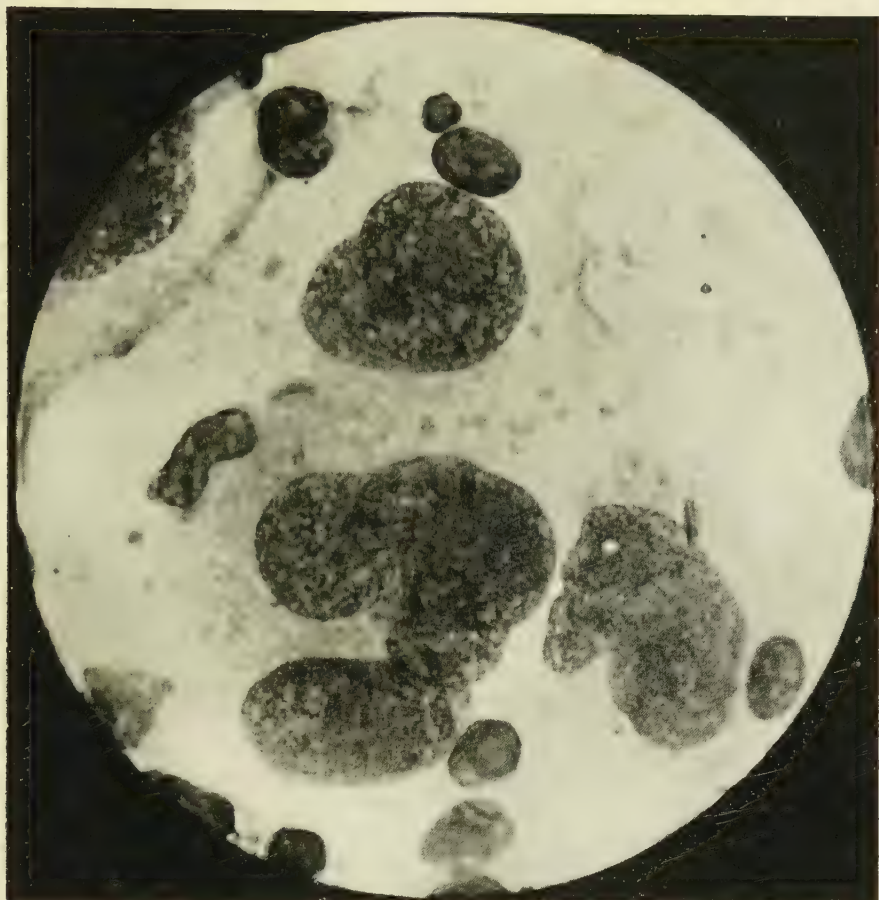


Fig. 16. Reuscellen bij Ziekte van HODGKIN

× 2000.

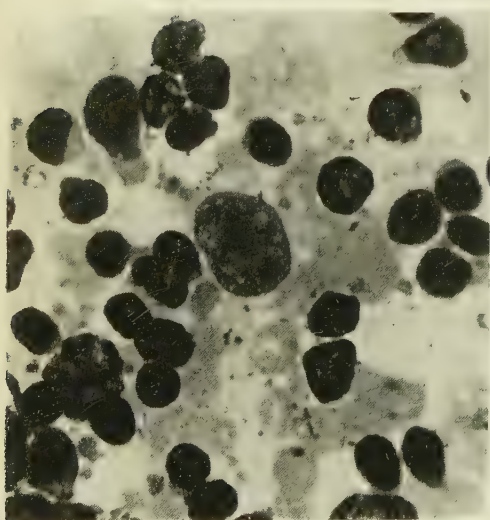


Fig. 17. Ziekte van HODGKIN. Beginnende reuscelvorming

× 1000.

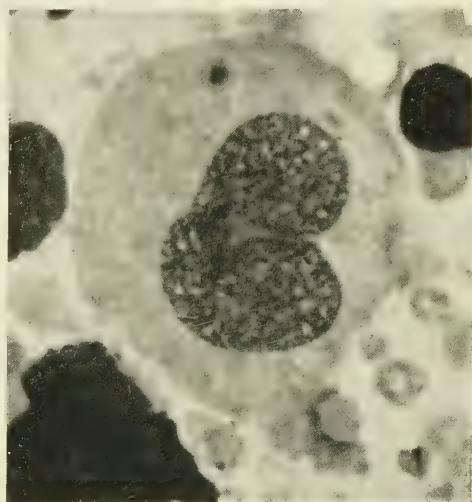


Fig. 18. Ziekte van HODGKIN. Reuscel met intact protoplasma.

× 2000

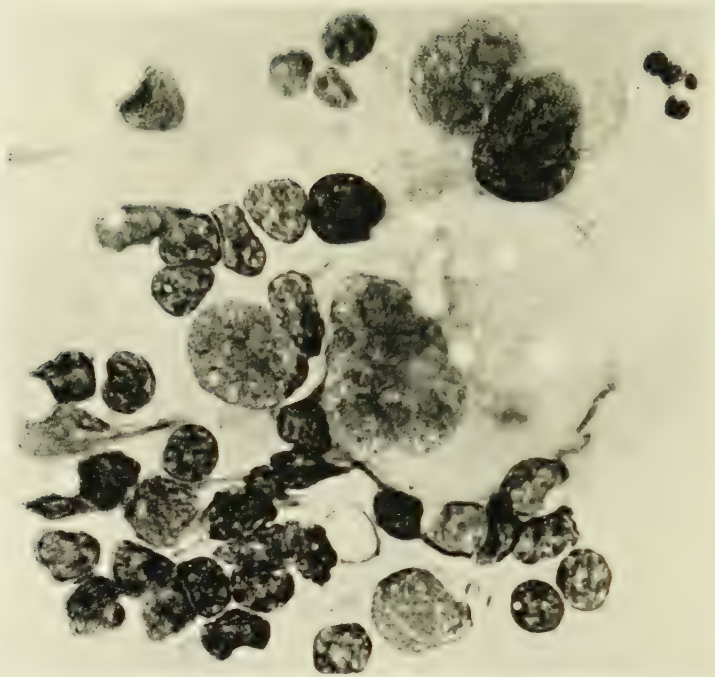


Fig. 19. Reticulumcellen en reuscel bij ziekte van HODGKIN. $\times 1000$.

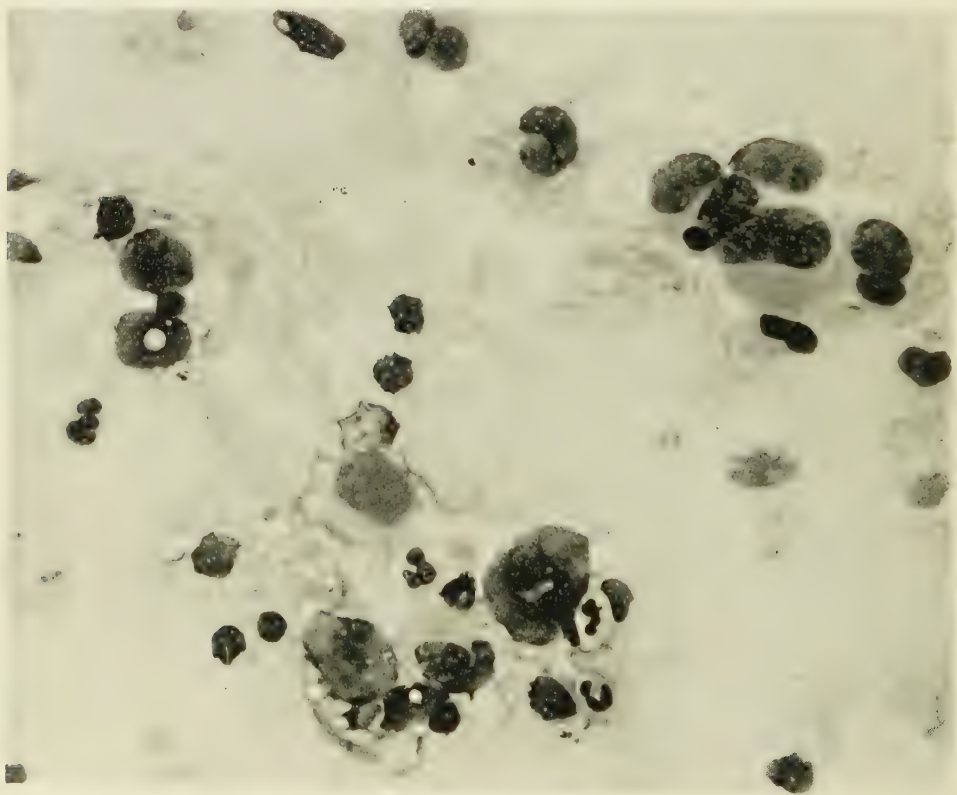


Fig. 20. Polymorphie van reticulumcellen bij de ziekte van HODGKIN. $\times 500$.

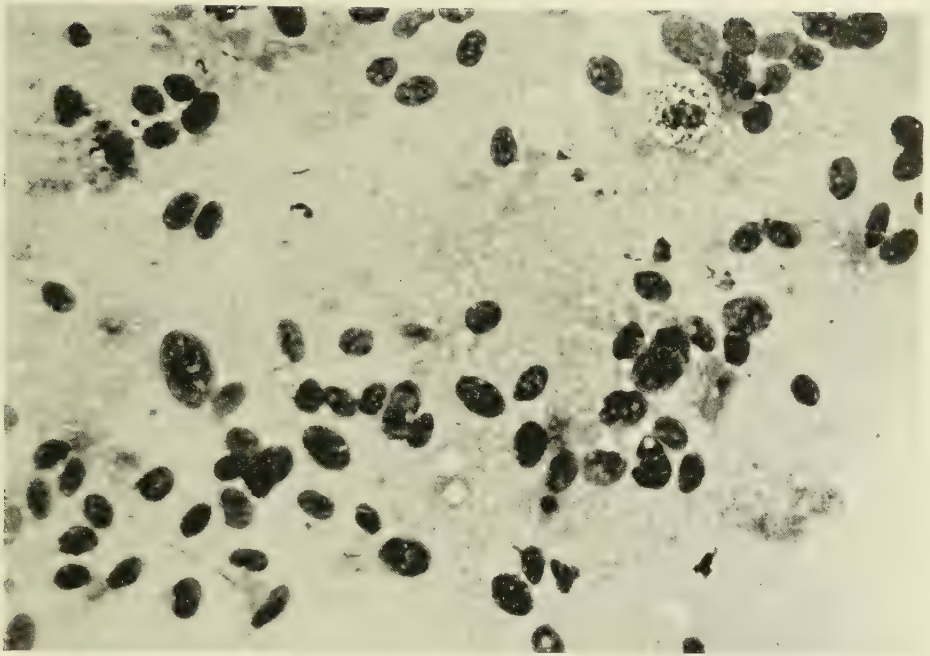


Fig. 21. Punctaat uit metastase van een maligne melanoma. In de rechter
bovenhoek pigmentophooping in een cel. $\times 500$.

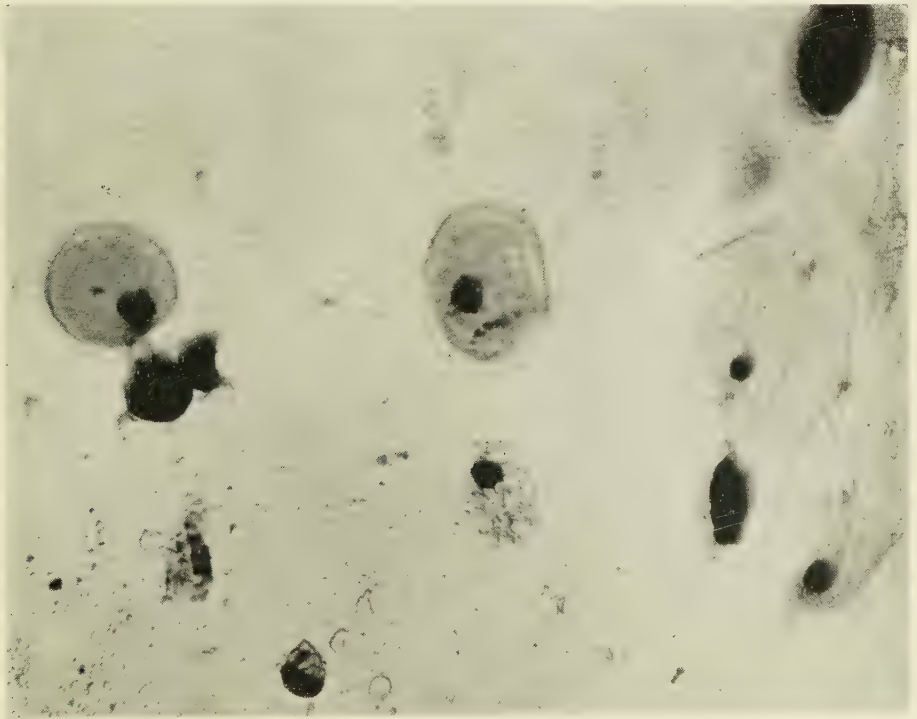


Fig. 22. Plaveiscellen in punctaat van branchiogene cyste (Kleuring met
methyleenblauw). $\times 500$.

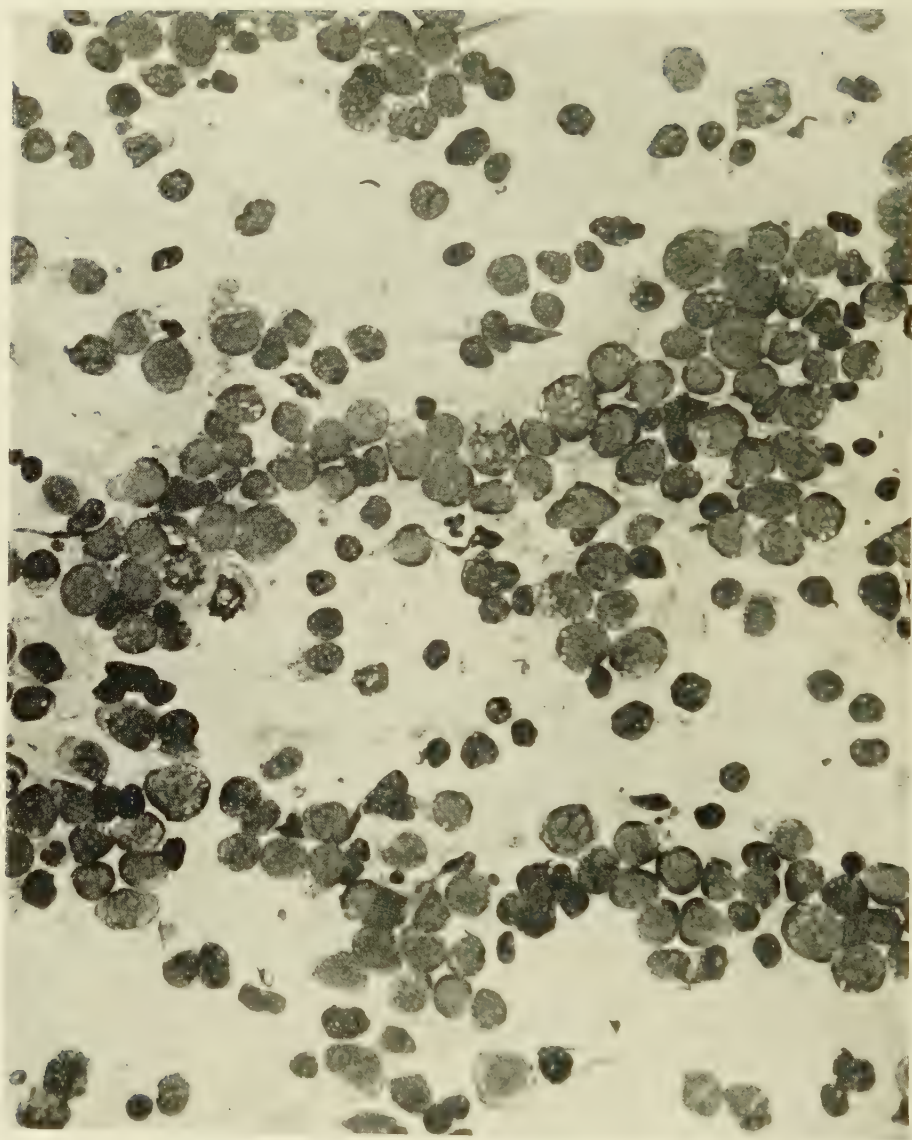


Fig. 23. Punctaat van een retotheelsarcoom. Overheersching van groote reticulaire cellen met talrijke mitosen.
× 500.

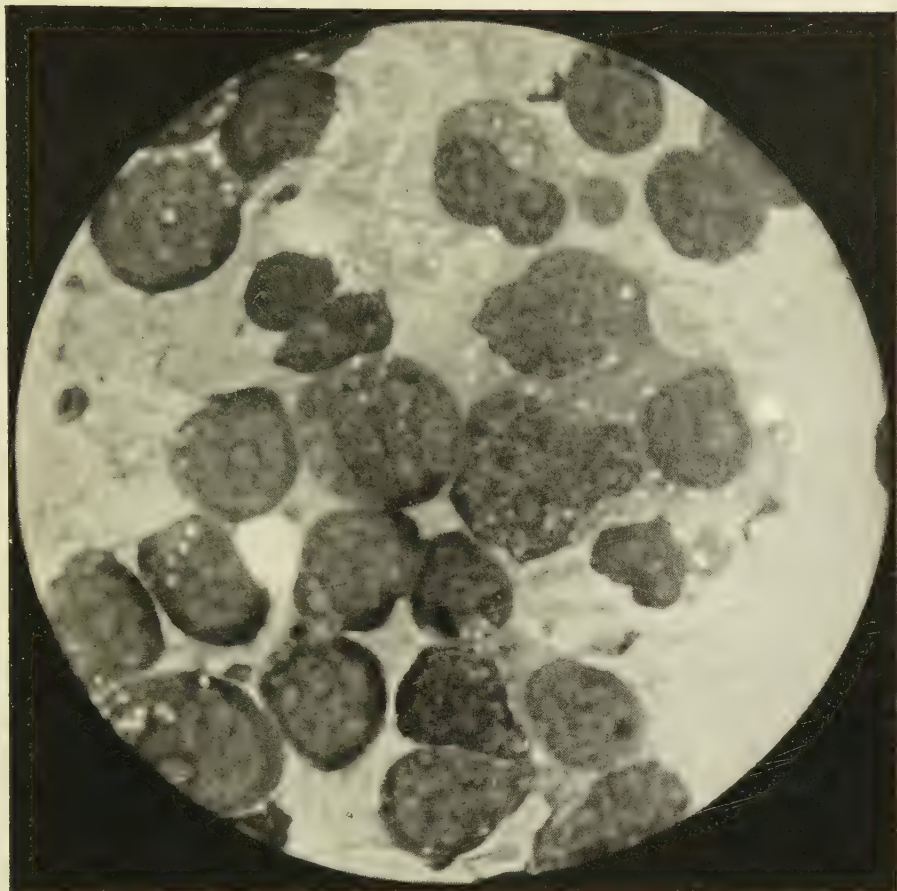


Fig. 24. Retotheliumsarcoom. Polymorphie der kernen, waarvan de reticulaire structuur echter nog duidelijk is te herkennen. $\times 2000$.

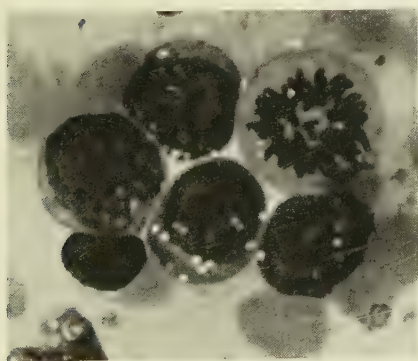


Fig. 25. Retotheliumsarcoom Mitose. $\times 1400$.

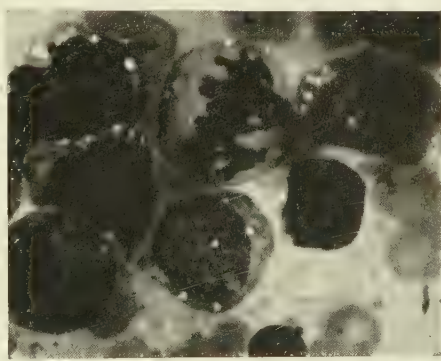


Fig. 26. Retotheliumsarcoom Mitose. $\times 1400$.

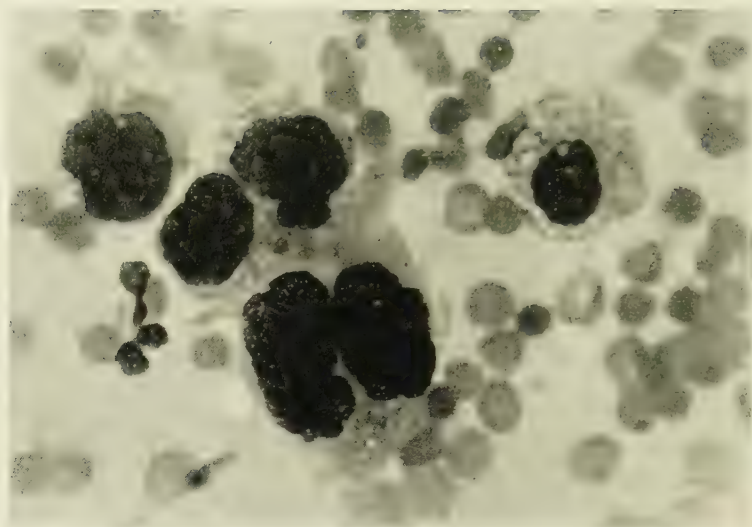


Fig. 27. Punctaat bij carcinoommetastase.

× 1000.

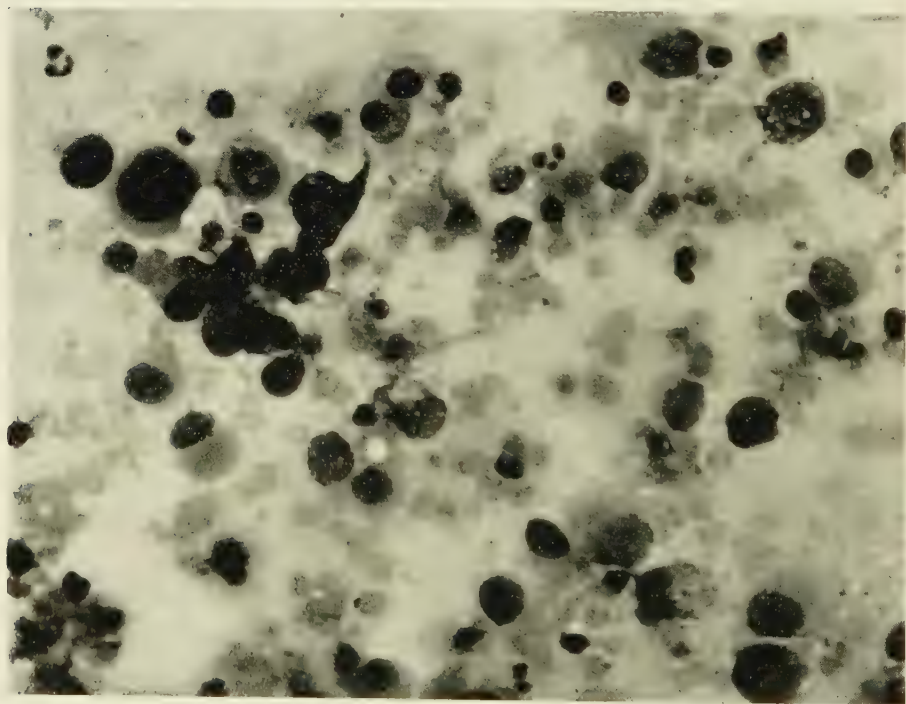


Fig. 28. Punctaat bij carcinoommetastase met necrotiseering.

× 500.

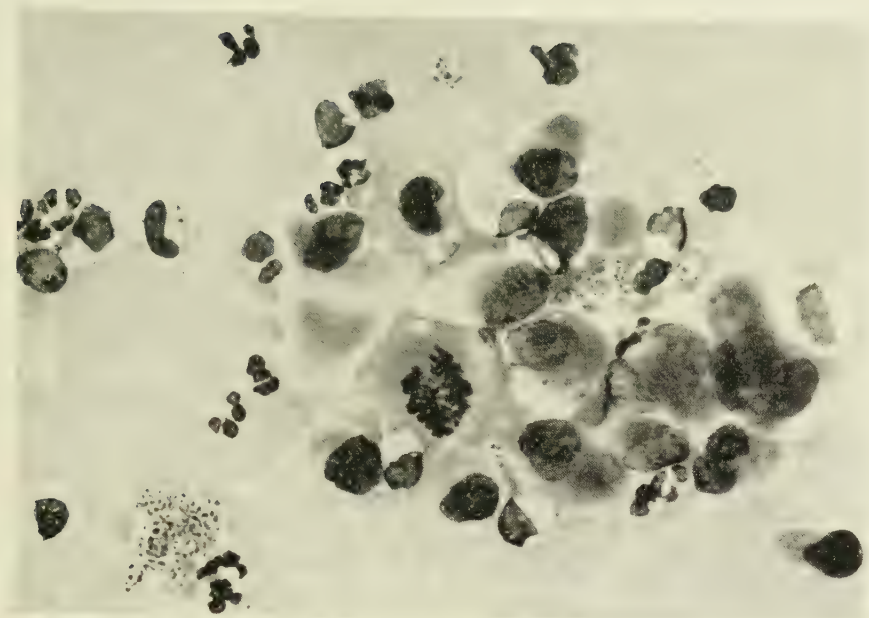


Fig. 29. Punctaat bij carcinoommetastase met secundaire ontsteking (vele polynucleaire leucocyten). × 500.

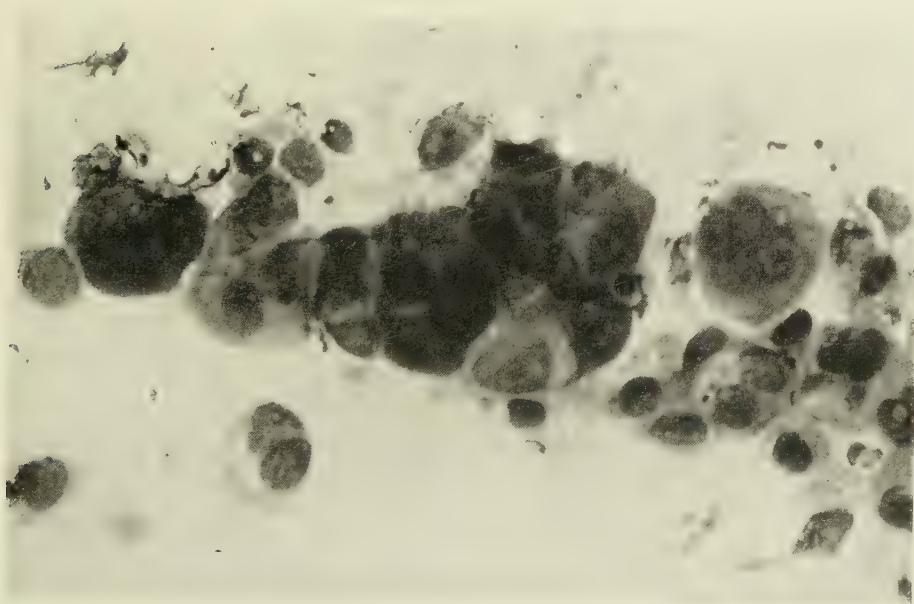


Fig. 30. Punctaat bij carcinoommetastase. Er is nog duidelijk weefselverband te zien. × 500.

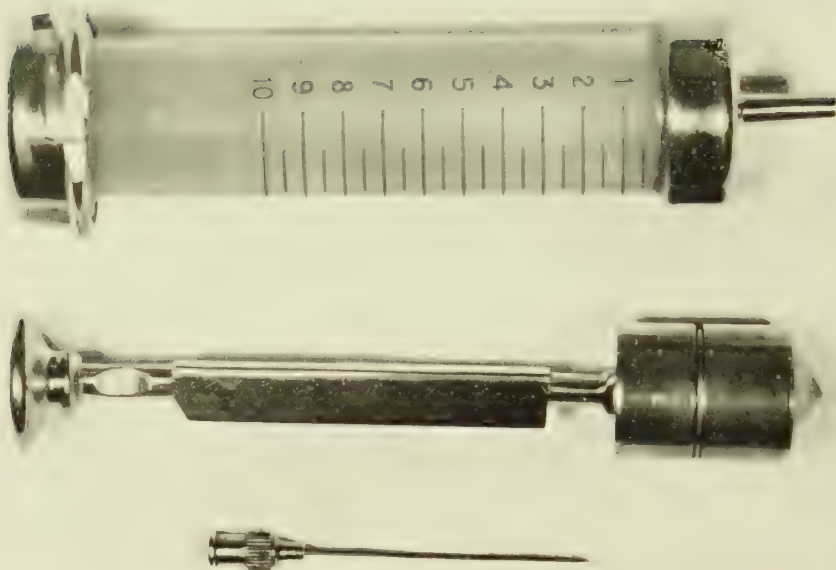


Fig. 31. Instrumentarium: 10 c.c. Record-spuit, met injectienaald No. 2. Verbreiding van de stampersteel, voor het vastzetten van de stamper in uitgetrokken toestand.

Verklaring bij de kleurenplaat. (Fig. 32)

1. „Jonge” Lymphocyten
2. „Oude” Lymphocyten
3. Lymphoblasten
4. Jonge ronde cel (Stamcel)
5. Plasmacel
6. Reticulumcel
7. Basophile weefselcel
8. Polynucleaire leucocyt
9. Reuscellen bij Ziekte van HODGKIN
Rechts: reuscel van STERNBERG
10. Eosinophile leucocyt
11. Groepje epitheloide cellen bij tuberculose
12. Cellen uit een retothoelsarcoom
13. Mitose bij een retothoelsarcoom
14. Cellen uit carcinoommetastasen
15. Punctaat bij metastase van maligne melanoma
16. Ophooping van melaninepigment en lipoiden in een cel bij maligne melanoma.
17. Erythrocyt.

